

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001)

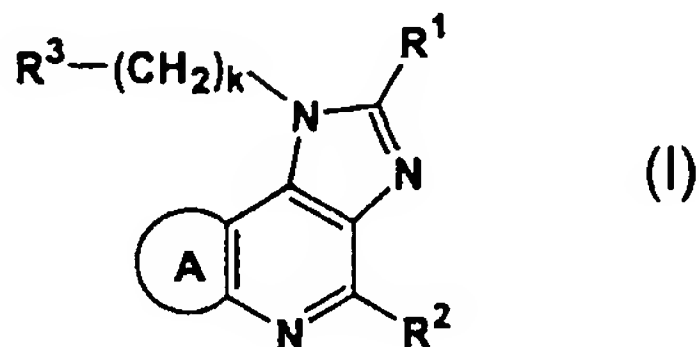
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/58900 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 3/10, 11/06, 17/00, 25/00, 29/00, 31/04, 37/06, 37/08, 43/00
- (74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) ; 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00816
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 6 日 (06.02.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-31270 2000 年 2 月 9 日 (09.02.2000) JP  
特願2000-277507 2000 年 9 月 13 日 (13.09.2000) JP
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤日出男 (KATO, Hideo) [JP/JP]. 坂口 順 (SAKAGUCHI, Jun) [JP/JP]. 泉 智之 (IZUMI, Tomoyuki) [JP/JP]. 加藤憲一 (KATO, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内 Fukui (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1H-IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 1H-イミダゾピリジン誘導体



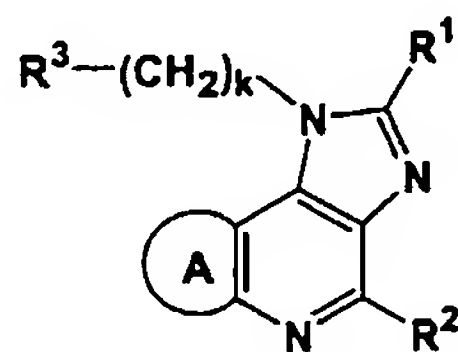
(57) Abstract: 1H-Imidazopyridine derivatives represented by the following general formula (I) or salts thereof which have an effect of inhibiting cytokine production: (I) wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl or aryl; R<sup>2</sup> represents cycloalkyl, alkyl, aryl, cyano, mercapto, carboxy or carbamoyl; the ring A represents a homocycle or a heterocycle; R<sup>3</sup> represents amino or a saturated nitrogen-containing heterocycle; and k is an integer of 0 to 3, provided that the case where R<sup>3</sup> is a saturated nitrogen-containing heterocycle and R<sup>2</sup> is unsubstituted alkyl is excluded.

[続葉有]



(57) 要約:

次の一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアリール基を表し、 $R^2$ はシクロアルキル基、アルキル基、アリール基、シアノ基、メルカプト基、カルボキシ基、又はカルバモイル基を表し、A環は同素環又は複素環を表し、 $R^3$ はアミノ基又は飽和含窒素複素環基を表し、 $k$ は0～3の整数を表す。ただし、 $R^3$ が飽和含窒素複素環基であり、かつ $R^2$ が無置換アルキル基である場合を除く。)で示されるサイトカイン産生阻害作用を有する1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩。

## 明 細 書

## 1H-イミダゾピリジン誘導体

## 技術分野

本発明は強力な腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン-1（IL-1）の産生阻害作用を有し、医薬の有効成分として有用な新規な1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩に関するものである。

## 背景技術

本発明化合物に類似する化合物として、いくつかの1H-イミダゾキノリン骨格を有する化合物が知られている。例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry），11巻，87頁（1968年）には1-（2-ピペリジノエチル）-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリンが、特開昭60-123488号公報には抗ウイルス作用を有する化合物として1-イソブチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン（一般名：imiquimod, イミキモド）が、ハンガリー国公開特許第34479号（特許第190109号）公報には鎮痛・抗痙攣作用等を有する化合物として1-（2-ジエチルアミノエチル）-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリンが開示されている。しかしながら、本発明の1H-イミダゾピリジン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

前述のイミキモドは、インターフェロン（IFN）やTNF，IL-1等の数種のサイトカインに対し誘導作用を有していることが、ジャーナル・オブ・インターフェロン・リサーチ（Journal of Interferon Research），14巻，81頁（1994年）に記載されている。その他にIFN誘導作用を有する化合物として、国際特許公開99/29693号公報にはイミダゾナフチリジン誘導体が、特開平11-80156号公報にはイミダゾピリジン誘導体が開示されている。

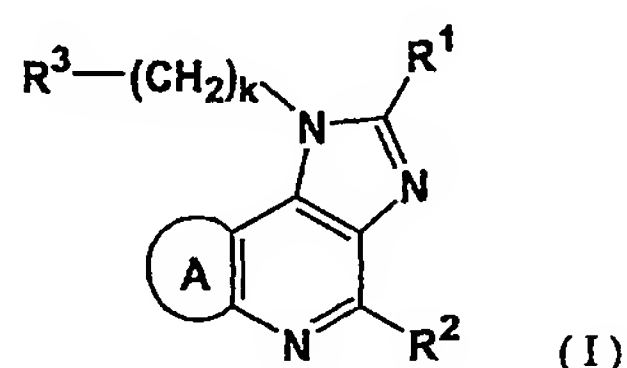
もつとも、これら従来技術とは全く相反する作用であるTNFやIL-1の産生阻害作用を有する1H-イミダゾピリジン誘導体や1H-イミダゾキノリン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

#### 発明の開示

本発明の課題は、TNFやIL-1等のサイトカインの産生に対して優れた阻害作用を有し、医薬として有用な新規化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を有する新規な1H-イミダゾピリジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

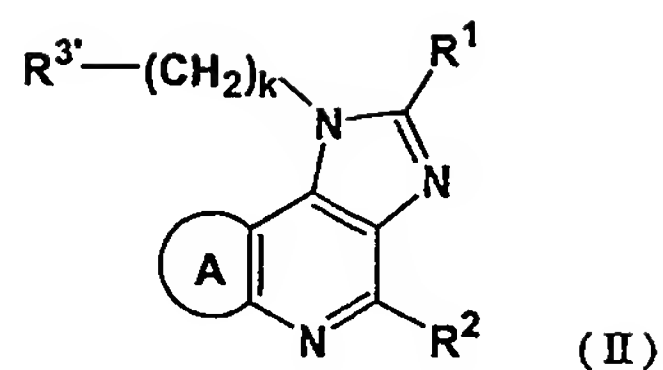
即ち、本発明は、次の一般式（I）：



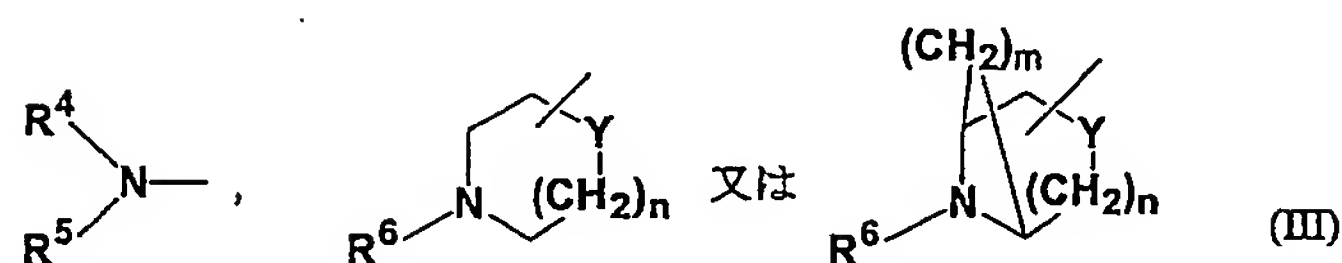
（式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、又は置換基を有してもよいアリール基を表し； $R^2$ は置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、シアノ基、メルカプト基、カルボキシ基、又はカルバモイル基を表し；A環は置換基を有してもよい同素環又は複素環を表し； $R^3$ は置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し； $k$ は0～3の整数を表す。ただし、 $R^3$ が置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基であり、かつ $R^2$ が置換基を有していないアルキル基である場合を除く。）

で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩に関するものである。

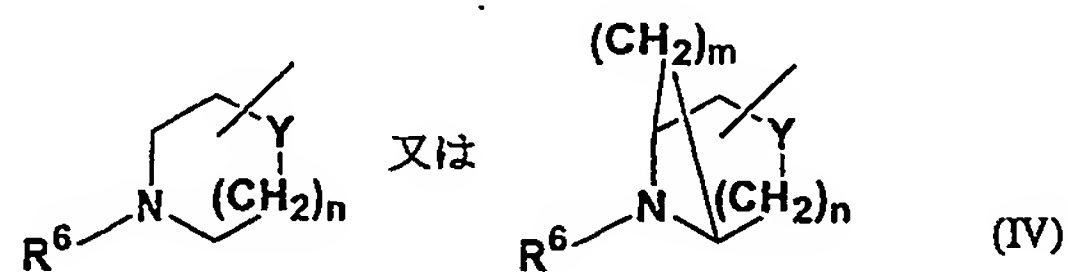
本発明の好ましい態様によれば、次の一般式（II）：



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , A環、及び $k$ は前述と同意義を表し； $R^{3'}$ は次の一般式(III)：



で示される基を表し、 $R^4$ ,  $R^5$ , 及び $R^6$ は同一もしくは異なって、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアシル基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいベンジルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、置換基を有してもよいアルカンスルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基、又は置換基を有してもよいアミノ基を表し、Yは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、 $CH_2$ ,  $CH$ ,  $NH$ で示される基、又は単結合を表し、 $m$ 及び $n$ は同一もしくは異なって0～2の整数を表す。ただし、 $R^{3'}$ が次の一般式(IV)：



で示される基を表す場合、 $R^2$ は置換基を有していないアルキル基を除く。)

で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩が提供される。前記

一般式 (II) で示される化合物は前記一般式 (I) に包含されており、その中で一般式 (I) の置換基  $R^3$  が、 $R^{3'}$  で示される特定の置換基を有してもよいアミノ基又は特定の置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基であることを特徴としている。

本発明の別の好ましい態様によれば、前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物中、A環が置換基を有してもよいベンゼン環又は置換基を有してもよいチオフェン環である化合物又はその塩が提供される。

本発明のさらに別の好ましい態様によれば、前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物中、 $R^2$  がトリフルオロメチル基である化合物又はその塩が提供される。

別の観点からは、前記一般式 (I) 又は (II) で示される化合物又は薬理的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が本発明により提供される。この医薬は、ヒト又は動物における慢性炎症性疾患（例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節炎等）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、皮膚そう痒症、痒疹、喘息、敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患〔自己免疫血液疾患（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等）、自己免疫性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、自己免疫性角膜炎（例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎等）、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾癬、間隙性肺線維症等〕、糖尿病、癌悪液質、エイズ悪液質等の、TNF又はIL-1等のサイトカイン介在性疾患の予防及び／又は治療用の医薬として有用である。

さらに別の観点からは、前記一般式 (I) 又は (II) で示される化合物又は薬理的に許容されるその塩を有効成分として含むサイトカイン産生阻害剤が提供され、その好ましい態様によれば、腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン-1 (IL-1) の産生阻害剤が本発明により提供される。

また、本発明により、上記の医薬の製造のための前記一般式 (I) 又は (II)



で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩の使用；及びサイトカイン介在性疾患の予防及び／又は治療方法であって、前記一般式（I）又は（II）で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の前記一般式（I）及び（II）で示される化合物について具体的に説明する。前記一般式（I）及び（II）において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ で示される置換基を有してもよいアルキル基のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。

$R^1$ 及び $R^2$ で示される置換基を有してもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、 $R^1$ 及び $R^2$ で示される置換基を有してもよいアリアル基のアリアル基としては、例えば、フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、ピラジニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-

イル基, 1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基, 1-テトラゾリル基, 5-テトラゾリル基, 1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル基, 1-ナフチル基, 2-ナフチル基, 2-キノリル基, 3-キノリル基, 4-キノリル基, 1-インドリル基, 2-インドリル基, 3-インドリル基等が挙げられる。

前記一般式 (I) 及び (II) において、A環で示される置換基を有してもよい同素環又は複素環における同素環又は複素環としては、例えば、ベンゼン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクテン環、シクロヘプタジエン環、チオフェン環、フラン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピロール環、チアゾール環、オキサゾール環、アゼピン環、ナフタレン環、キノリン環等が挙げられ、好ましい環としては、例えば、ベンゼン環、チオフェン環等が挙げられる。

前記一般式 (I) において、R<sup>3</sup>で示される置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基は、前記一般式 (II) においてR<sup>3'</sup>で示される基が一般式 (IV) で示される置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基である場合を包含する。これらの飽和含窒素複素環基としては、環構成原子として1個以上の窒素原子を有し、更に環構成ヘテロ原子として1個以上の酸素原子又は硫黄原子を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、例えば、1-アジリジニル基, 2-アジリジニル基, 1-アゼチジニル基, 2-アゼチジニル基, 3-アゼチジニル基, 1-ピロリジニル基, 2-ピロリジニル基, 3-ピロリジニル基, ピラゾリジニル基, イミダゾリジニル基, ピペリジノ基, 2-ピペリジニル基, 3-ピペリジニル基, 4-ピペリジニル基, 1-ピペラジニル基, 2-ピペラジニル基, ヘキサヒドロ-1, 2-ジアジノー-3-イル基, ヘキサヒドロ-1, 3-ジアジノー-2-イル基, ヘキサヒドロ-1H-アゼピノー-1-イル基, ヘキサヒドロ-1H-アゼピノー-2-イル基, ヘキサヒドロ-1H-アゼピノー-3-イル基, ヘキサヒドロ-1H-アゼピノー-4-イル基, ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピノー-1-イル基, ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピノー-2-イル基, ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピノー-5-イル基, ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピノー-6-イル



基, 2-モルホリニル基, 3-モルホリニル基, モルホリノ基, 2-チオモルホリニル基, 3-チオモルホリニル基, 4-チオモルホリニル基, 3-オキサゾリジニル基, 3-イソオキサゾリジニル基, 3-チアゾリジニル基, 3-イソチアゾリジニル基, テトラヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基, テトラヒドロ-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル基, 1, 2, 3-トリアゾリジン-4-イル基, 1, 2, 4-トリアゾリジン-3-イル基, テトラヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基, 1, 2, 5-チアジアゾリン-3-イル基, デカヒドロキノリル基, 8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル基, 9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル基等が挙げられ、好ましい基としては、例えば、3-ピペリジル基, 4-ピペリジル基, 1-ピペラジニル基, 2-ピペラジニル基, 3-ピロリジニル基, 2-アゼチジニル基, 3-アゼチジニル基, 2-モルホリニル基, 2-チオモルホリニル基等が挙げられる。

前記一般式 (II) において、 $R^4$ ,  $R^5$ , 及び  $R^6$  で示される置換基を有してもよいアシル基のアシル基としては、例えば、ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, n-ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ピバロイル基, ベンゾイル基, 2-ピリジルカルボニル基, ニコチノイル基, イソニコチノイル基, 3-ピリダジニルカルボニル基, 4-ピリダジニルカルボニル基, 2-ピリミジニルカルボニル基, 4-ピリミジニルカルボニル基, 5-ピリミジニルカルボニル基, ピラジニルカルボニル基, 2-フリルカルボニル基, フロイル基, テノイル基, 3-チエニルカルボニル基, 1-ピロリルカルボニル基, 2-ピロリルカルボニル基, 3-ピロリルカルボニル基, 1-イミダゾリルカルボニル基, 2-イミダゾリルカルボニル基, 4-イミダゾリルカルボニル基, 1-ピラゾリルカルボニル基, 3-ピラゾリルカルボニル基, 4-ピラゾリルカルボニル基, 2-オキサゾリルカルボニル基, 4-オキサゾリルカルボニル基, 3-イソオキサゾリルカルボニル基, 4-イソオキサゾリルカルボニル基, 5-イソオキサゾリルカルボニル基, 2-チアゾリルカルボニル基, 4-チアゾリルカルボ

ニル基, 5-チアゾリルカルボニル基, 3-イソチアゾリルカルボニル基, 4-イソチアゾリルカルボニル基, 5-イソチアゾリルカルボニル基, 1, 2, 3-トリアゾール-1-イルカルボニル基, 1, 2, 3-トリアゾール-4-イルカルボニル基, 1, 2, 3-トリアゾール-5-イルカルボニル基, 1, 2, 4-トリアゾール-1-イルカルボニル基, 1, 2, 4-トリアゾール-3-イルカルボニル基, 1, 2, 4-トリアゾール-5-イルカルボニル基, 1-テトラゾリルカルボニル基, 5-テトラゾリルカルボニル基, 1, 2, 5-チアジアゾール-3-イルカルボニル基, 1-ナフトイル基, 2-ナフトイル基, 2-キノリルカルボニル基, 3-キノリルカルボニル基, 4-キノリルカルボニル基, 1-インドリルカルボニル基, 2-インドリルカルボニル基, 3-インドリルカルボニル基, シクロヘキシルアセチル基, アクリロイル基, フェニルアセチル基等が挙げられ、 $R^4$ ,  $R^5$ , 及び $R^6$ で示される置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基のアルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, n-プロポキシカルボニル基, イソプロポキシカルボニル基, n-ブトキシカルボニル基, イソブトキシカルボニル基, sec-ブトキシカルボニル基, tert-ブトキシカルボニル基, n-ペンチルオキシカルボニル基, n-ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、 $R^4$ ,  $R^5$ , 及び $R^6$ で示される置換基を有してもよいアルカンシルホニル基のアルカンシルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル基, エタンスルホニル基, n-プロパンスルホニル基, n-ブタンスルホニル基等が挙げられる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物において、ある官能基につき「置換基を有してもよい」という場合には、これらの基に置換可能な基であればいかなるものでもよく、置換基の個数、種類、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。置換可能な基としては、例えば、フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子, ヨウ素原子, ハロゲン原子, 水酸基, メチル基, エチル基, n-プロピル基, イソプロピル基, n-ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, n-ペンチル

基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等のアルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基等のアリール基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基、ピリジリオキシ基、ナフチリオキシ基等のアリールオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アニリノ基、ピリジルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジリオキシカルボニルアミノ基、ベンズヒドリルアミノ基、トリフェニルメチルアミノ基等の置換基を有してもよいアミノ基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等の置換基を有してもよいアシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチリオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジリオキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等のアルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、メチルチオカルバモイル基、エチルチオカルバモイル基、*n*-プロピルチオカルバモイル基、イソプロピルチオカルバモイル基、*n*-ブチルチオカルバモイル基、イソブチルチオカルバモイル基、*sec*-ブチルチオカルバモイル基、*tert*-ブチルチオカルバモイル基等のアルキルチオカルバモイル基、アミジノ基、

メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基等のアルキルチオ基、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、*n*-プロパンスルフィニル基等のアルカンスルフィニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、*n*-ブタンスルホニル基等のアルカンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、*p*-メトキシベンゼンスルホニル基、*p*-フルオロベンゼンスルホニル基等の置換基を有してもよいアリールスルホニル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、ピリジルメチル基、フルフリル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、スルファモイル基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基、*n*-プロポキシイミノ基、イソプロポキシイミノ基等のアルコキシイミノ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

本明細書において、「アリール基」，「同素環又は複素環」，「アシル基」，「アリールオキシ基」，「置換基を有してもよいアミノ基」，「アリールスルホニル基」，「アラルキル基」中のアリール基の置換／結合部位を上記に一部例示したが、これらの基について特に置換／結合部位を限定しない限り、いかなる位置で置換／結合していてもよい。

本発明の前記一般式（I）及び（II）で示される化合物は、所望に応じて塩、好ましくは薬理学的に許容される塩に変換することも、又は生成した塩から塩基を遊離させることもできる。

本発明の前記一般式（I）及び（II）で示される化合物の塩、好ましくは薬理学的に許容される塩としては、酸付加塩が挙げられ、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、アクリル酸、オレイン酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マロン酸、乳酸、グルタル酸、セバシン酸、グルコン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、ウンデカン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、フタル酸、テレフタル酸、ケイ皮酸、*p*-トルエンスルホン酸、ニコチン酸、ピクリン酸、アジピ

ン酸, アスパラギン酸, グルタミン酸, 10-カンファースルホン酸, 及びこれらの光学活性体等の有機酸塩が挙げられる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物中、不斉炭素を有する化合物には1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体, ジアスレオ異性体が存在し得るが、本発明の範囲にはこれら光学活性体及びその混合物又はそのラセミ体、並びにそれらの塩も包含される。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和物として存在することができるが、これらの結晶形や水和物又は溶媒和物、並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

本発明の好ましい化合物としては、例えば、以下の化合物及びそれらの塩を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されることはない。

- (1) 1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (2) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (3) 8-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (4) 8-メチル-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (5) 8-メトキシ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (6) 1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2,4-ジトリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (7) 2-シクロペンチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (8) 2-シクロヘキシル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフル

- オロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (9) 2-tert-ブチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオ  
ロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (10) 2-(4-メチルフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-  
トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (11) 2-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (12) 2-(4-フルオロフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (13) 1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-2-(4-  
トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (14) 2-(4-ヨードフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-  
トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (15) 1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリ  
フルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (16) 2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (17) 1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-2-(2-チアゾリル)-4-トリ  
フルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (18) 1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-2-(2-チエニル)-4-トリ  
フルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (19) 2-(5-メチル-2-チエニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (20) 2-(3-メチル-2-チエニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (21) 2-(2-フリル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフ  
ルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン



- (22) 7-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (23) 7-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (24) 7-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-チアゾリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (25) 7-クロロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (26) 7-クロロ-2-(2-フリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (27) 7-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-チエニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (28) 7-クロロ-2-シクロペンチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (29) 7-クロロ-2-シクロヘキシル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (30) 7-フルオロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (31) 7-フルオロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (32) 7-フルオロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-チアゾリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (33) 7-フルオロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (34) 7-フルオロ-2-(2-フリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]

- －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (35) 7－フルオロ－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－チエニル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (36) 2－シクロペンチル－7－フルオロ－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (37) 2－シクロヘキシル－7－フルオロ－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (38) 7－メチル－2－フェニル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (39) 7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－ピロリル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (40) 7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－チアゾリル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (41) 2－ (2－1H－イミダゾリル) －7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (42) 2－ (2－フリル) －7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (43) 7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－チエニル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (44) 2－シクロペンチル－7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (45) 2－シクロヘキシル－7－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (46) 6－メチル－2－フェニル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (47) 6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－ピロリル)

- －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (48) 6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－チアゾリル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (49) 2－ (2－1H－イミダゾリル) －6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (50) 2－ (2－フリル) －6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (51) 6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －2－ (2－チエニル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (52) 2－シクロペンチル－6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (53) 2－シクロヘキシル－6－メチル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (54) 7－メトキシ－2－フェニル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (55) 2－フェニル－1－ [2－ (4－ピペリジル) エチル] －4, 7－ジトリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (56) 7－クロロ－2－フェニル－1－ [2－ (1－ピペラジニル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (57) 7－クロロ－1－ [2－ (1－ピペラジニル) エチル] －2－ (2－ピロリル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (58) 7－クロロ－1－ [2－ (1－ピペラジニル) エチル] －2－ (2－チアゾリル) －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン
- (59) 7－クロロ－2－ (2－1H－イミダゾリル) －1－ [2－ (1－ピペラジニル) エチル] －4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

- (60) 7-クロロ-2-(2-フリル)-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (61) 7-クロロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チエニ  
ル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (62) 7-クロロ-2-シクロペンチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (63) 7-クロロ-2-シクロヘキシル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (64) 7-フルオロ-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-  
4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (65) 7-フルオロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-ピロ  
リル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (66) 7-フルオロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チア  
ゾリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (67) 7-フルオロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(1-ピペラ  
ジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キ  
ノリン
- (68) 7-フルオロ-2-(2-フリル)-1-[2-(1-ピペラジニル)エチ  
ル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (69) 7-フルオロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チエ  
ニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (70) 2-シクロペンチル-7-フルオロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチ  
ル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (71) 2-シクロヘキシル-7-フルオロ-1-[2-(1-ピペラジニル)エチ  
ル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (72) 7-メチル-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4  
-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

- (73) 7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (74) 7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チアゾリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (75) 2-(2-1H-イミダゾリル)-7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (76) 2-(2-フリル)-7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (77) 7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チエニル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (78) 2-シクロペンチル-7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (79) 2-シクロヘキシル-7-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (80) 6-メチル-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (81) 6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (82) 6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チアゾリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (83) 2-(2-1H-イミダゾリル)-6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (84) 2-(2-フリル)-6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (85) 6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-チエニル)

- ル) -4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (86) 2-シクロペンチル-6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル) エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (87) 2-シクロヘキシル-6-メチル-1-[2-(1-ピペラジニル) エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (88) 7-クロロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-フェニル-4-  
トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (89) 7-クロロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-ピロリ  
ル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (90) 7-クロロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チアゾ  
リル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (91) 7-クロロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(2-モルホリ  
ニル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノ  
リン
- (92) 7-クロロ-2-(2-フリル)-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (93) 7-クロロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チエニ  
ル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (94) 7-クロロ-2-シクロペンチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (95) 7-クロロ-2-シクロヘキシル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (96) 7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-フェニル-4-  
トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (97) 7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-ピロ  
リル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (98) 7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チア



- ゾリル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (99) 7-フルオロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (100) 7-フルオロ-2-(2-フリル)-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (101) 7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チエニル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (102) 2-シクロペンチル-7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (103) 2-シクロヘキシル-7-フルオロ-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (104) 7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (105) 7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-ピロリル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (106) 7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チアゾリル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (107) 2-(2-1H-イミダゾリル)-7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (108) 2-(2-フリル)-7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (109) 7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル]-2-(2-チエニル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (110) 2-シクロペンチル-7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

- (111) 2-シクロヘキシル-7-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (112) 6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-フェニル-4  
-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (113) 6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-(2-ピロリ  
ル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (114) 6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-(2-チアゾ  
リル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (115) 2-(2-1H-イミダゾリル)-6-メチル-1-[2-(2-モルホリ  
ニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノ  
リン
- (116) 2-(2-フリル)-6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (117) 6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-(2-チエニ  
ル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (118) 2-シクロペンチル-6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (119) 2-シクロヘキシル-6-メチル-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]  
-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (120) 4-シクロプロピル-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]  
-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (121) 4-シクロプロピル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-  
ピロリル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (122) 2, 4-ジフェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミ  
ダゾ [4, 5-c] キノリン
- (123) 4-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-ピロリ  
ル)-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

- (124) 4-(2-フリル)-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (125) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (126) 4-シアノ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (127) 4-メルカプト-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (128) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-カルボン酸
- (129) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-カルボキサミド
- (130) 2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (131) 1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (132) 2-フェニル-1-[2-(3-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (133) 1-[2-(3-ピペリジル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (134) 1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (135) 1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (136) 2-エトキシメチル-1-[2-(2-チオモルホリニル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (137) 1-[2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル]

－2－フェニル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(138) 1－[2－(8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル) エチル]－2－(2－ピロリル)－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(139) 1－(2－アミノエチル)－2－フェニル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(140) 1－(2－アミノエチル)－2－(2－ピロリル)－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(141) 1－(2－ジメチルアミノエチル)－2－フェニル－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(142) 1－(2－ジメチルアミノエチル)－2－(2－ピロリル)－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(143) 2－フェニル－1－[2－(3－ピロリジニル) エチル]－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(144) 1－[2－(3－アゼチジニル) エチル]－2－(2－ピロリル)－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(145) 6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－2－フェニル－1－[2－(4－ピペリジル) エチル]－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [4, 5－c] キノリン

(146) 6, 7－ジヒドロ－2－フェニル－1－[2－(4－ピペリジル) エチル]－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [5, 4－d] シクロペンタ [b] ピリジン

(147) 6, 7－ジヒドロ－1－[2－(4－ピペリジル) エチル]－2－(2－ピロリル)－4－トリフルオロメチル－1H－イミダゾ [5, 4－d] シクロペンタ [b] ピリジン

(148) 6, 7－ジヒドロ－1－[2－(4－ピペリジル) エチル]－2－(2－チ

アゾリル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(149) 6, 7-ジヒドロ-2-(2-1H-イミダゾリル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(150) 2-(2-フリル)-6, 7-ジヒドロ-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(151) 6, 7-ジヒドロ-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(2-チエニル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(152) 2-シクロペンチル-6, 7-ジヒドロ-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(153) 2-シクロヘキシル-6, 7-ジヒドロ-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] シクロペンタ [b] ピリジン

(154) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [5, 4-d] チエノ [3, 2-b] ピリジン

(155) 2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] [1, 5] ナフチリジン

(156) 2-フェニル-1-(4-ピペリジル) - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

(157) 2-フェニル-1-[3-(4-ピペリジル) プロピル] - 4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

(158) 1-[2-(n-ブチルアミノ) エチル] - 4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

- (159) 1-[2-(ベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (160) 4-メチル-2-フェニル-1-[2-(トリフェニルメチルアミノ)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (161) ベンジル N-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]カルバメート
- (162) N-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド
- (163) N-メチル-N'-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]チオウレア
- (164) N-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]メタンスルホンアミド
- (165) N-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]p-トルエンスルホンアミド
- (166) 1-(2-グアニジノエチル)-4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (167) 2-メチルアミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド
- (168) 2-メチルアミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド
- (169) 2-ジメチルアミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド
- (170) 2-ジメチルアミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド
- (171) 2-アミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-



- イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル) エチル] アセトアミド
- (172) 2-アミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル] エチル] アセトアミド
- (173) 1-アセチル-4-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル) エチル] ピペリジン
- (174) 1-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル) エチル]-2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (175) 7-クロロ-2-(2-ヒドロキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (176) 7-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (177) 7-クロロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (178) 7-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (179) 7-クロロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (180) 7-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (181) 2-(2-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
- (182) 2-(2-メトキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

(183) 2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

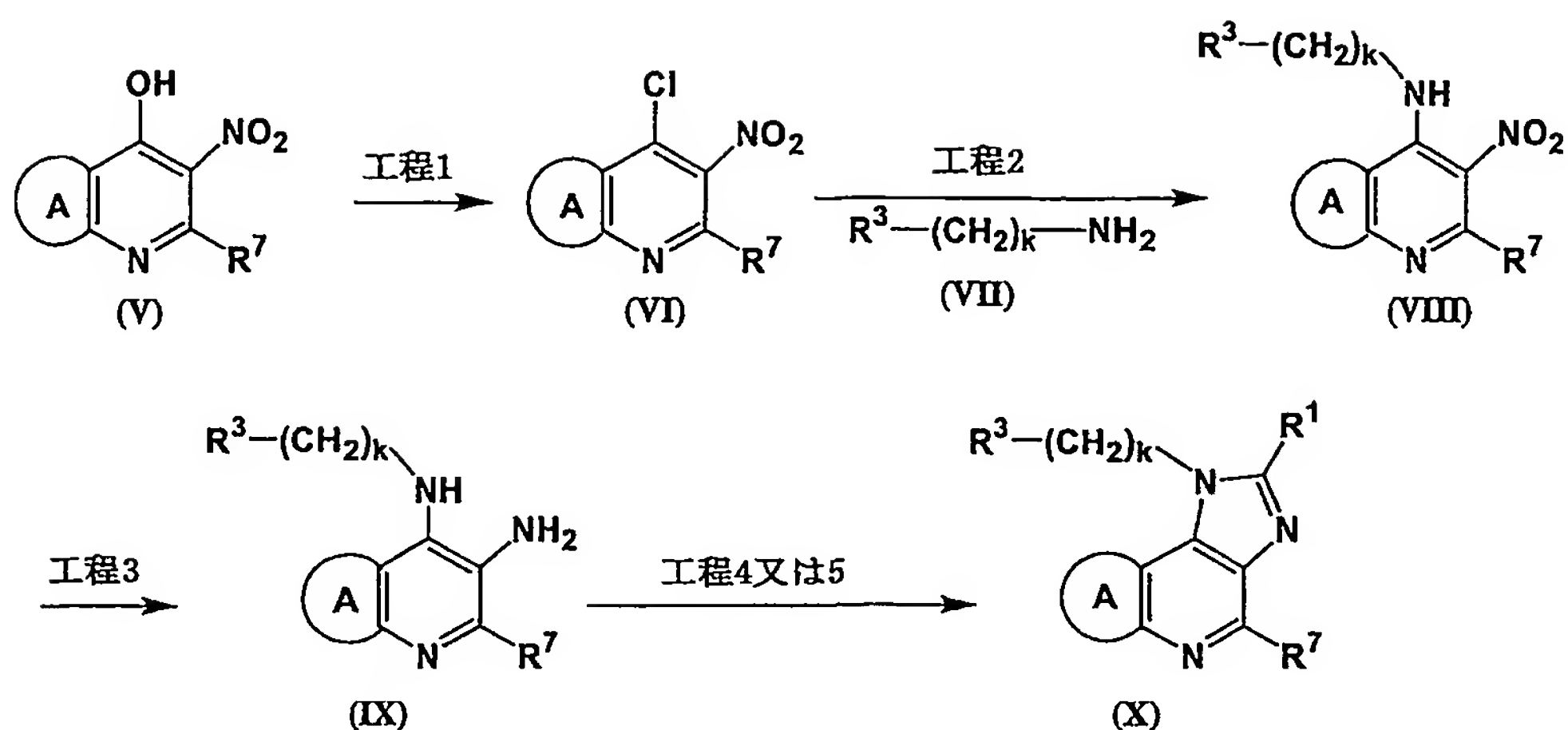
(184) 2-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

(185) 2-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

(186) 2-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される新規な 1H-イミダゾピリジン誘導体は、例えば、以下に例示するように種々の方法により製造することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。以下の製造方法においては、一例として、前記一般式 (I) で示される化合物の製造例を具体的に記載しているが、この中に前記一般式 (II) で示される化合物の製造方法も含まれることは自明である。

本発明化合物の第一の製造方法としては、特開平 3-206078 号公報又はテトラヘドロン (Tetrahedron), 51 巻, 5813 頁 (1995 年) に開示されている方法に準じ、以下の様にして製造することができる。



(式中、 $R^7$ は置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は置換基を有してもよいアリール基を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $k$ 、及びA環は前述と同意義を表す。)

工程1においては、一般式(V)の化合物を塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキサリル、五塩化リン等を用いて、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド等の溶媒の存在下あるいは非存在下に、 $0^{\circ}\text{C}$ から $200^{\circ}\text{C}$ の間で反応することにより、一般式(VI)の化合物を得ることができる。

工程2においては、一般式(VII)で示されるアミンと一般式(VI)の化合物とを、N，N-ジメチルホルムアミド、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、 $-10^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度の間で反応させることにより、一般式(VIII)の化合物を得ることができる。

工程3においては、一般式(VIII)の化合物を通常用いられる還元方法、例えば、白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の金属触媒を用いた接触還元法、塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元法、鉄粉と塩酸を用いた還元法等でニトロ基を還元して、一般式(IX)の化合物を得ることができる。

工程4においては、一般式(IX)の化合物を次の一般式(XI)，(XII)，(XIII)又は(XIV)：



(式中、Rは低級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、R<sup>1</sup>は前述と同意義を表す。)

で示される化合物と共に、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基、又は塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下あるいは非存在下、N，N-ジメチルホルムアミド、1，2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン、トルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式(X)の化合物を得ることができる。

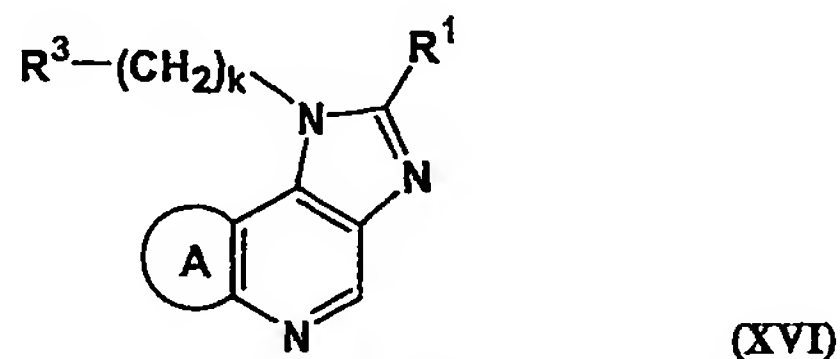
工程4に代わる別の方法として、工程5において一般式(IX)の化合物を次の一般式(XV)：



(式中、R<sup>1</sup>は前述と同意義を表す。)

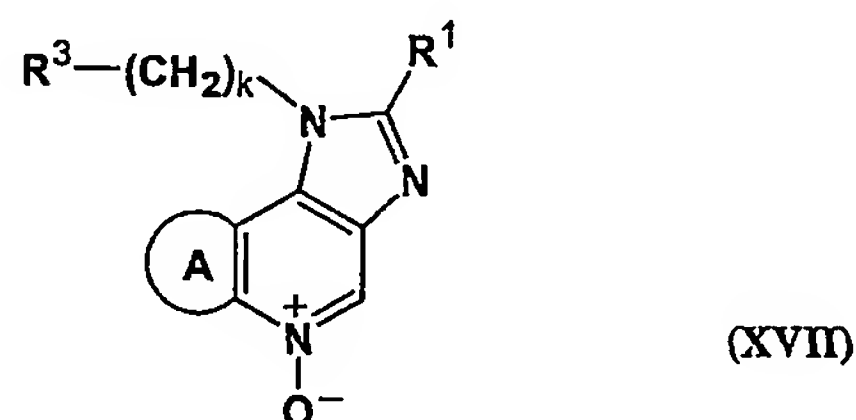
で示される化合物と共に、2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノンの存在下、アセトニトリル、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1，2-ジクロロエタン、トルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(X)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第二の製造方法としては、特開昭60-123488号公報に開示されている方法により合成できる次の一般式(XVI)：



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、k、及びA環は前述と同意義を表す。)

で示される化合物を、 $R^3$ で示される置換基を有してもよいアミノ基、又は $R^3$ で示される置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基において隣接する $(CH_2)_k$ 基に結合しない窒素原子を、必要に応じて常法によりアルカノイル基等の保護基で保護した後に、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム等の酸化剤を用いて、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒中で、 $0^\circ\text{C}$ から溶媒の還流温度の間で反応を行い、更に必要に応じて、常法によりアルカノイル基等の保護基を脱保護することにより、次の一般式 (XVII) :

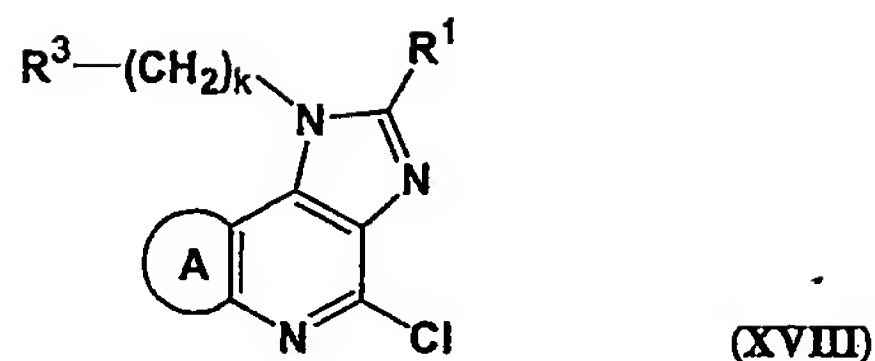


(式中、 $R^1$ ,  $R^3$ ,  $k$ , 及びA環は前述と同意義を表す。)

で示される化合物を得ることができる。

次いで、一般式 (XVII) の化合物を、シアノトリメチルシランと共に、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンの存在下、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン等の溶媒中で、 $0^\circ\text{C}$ から溶媒の還流温度の間で反応することにより、 $R^2$ がシアノ基である前記一般式 (I) の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第三の製造方法としては、前記一般式 (V) で示される化合物の $R^7$ が塩素原子に置き換えられた原料を用いて、第一の製造方法と同様に合成することができる次の一般式 (XVIII) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $k$ 、及びA環は前述と同意義を表す。)

で示される化合物を、チオ尿素と共に、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒又はこれらの含水溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間で反応することにより、 $R^2$ がメルカプト基である前記一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第四の製造方法としては、第二の製造方法により得られた $R^2$ がシアノ基である前記一般式(I)の化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸等の酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の塩基を用いて、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、水、又はこれらの混合溶媒中で、室温から溶媒の還流温度の間で反応することにより、 $R^2$ がカルバモイル基又はカルボキシ基である前記一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第五の製造方法としては、前記一般式(I)中、 $R^3$ が表すアミノ基の窒素原子上にアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の保護基を有する化合物、又は $R^3$ が表す飽和含窒素複素環基において隣接する $(CH_2)_k$ 基に結合しない窒素原子上にアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の保護基を有する化合物を、窒素原子上の保護基の種類に応じて、酸又はアルカリを用いた脱保護反応、あるいは金属触媒を用いた水素化分解反応等により、前記一般式(I)中、 $R^3$ が脱保護されたアミノ基又は $R^3$ が隣接する $(CH_2)_k$ 基に結合しない窒素原子が脱保護された飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

酸又はアルカリを用いた脱保護反応は、酸や塩基を用い、アニソール、チオア



ニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、溶媒中反応することにより行うことができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、用いられる酸としては、例えば、塩酸、塩化水素酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸等が、塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属又はマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属の各種水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、反応は0℃から溶媒の還流温度の間で行うことができる。

水素化分解反応は、白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル、パールマンズ試薬等の金属触媒を用いて、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、酢酸、又はこれらの混合溶媒中、塩酸等の酸の存在下又は非存在下に、室温から溶媒の還流温度の間で、常圧から200Paの水素圧で行うことができる。

本発明化合物の第六の製造方法としては、前記一般式(I)中、R<sup>3</sup>が保護基を有さないアミノ基である化合物、又はR<sup>3</sup>が隣接する(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>基に結合しない窒素原子に保護基を有さない飽和含窒素複素環基である化合物に、窒素原子上への置換基導入試薬を反応させることにより、前記一般式(I)中、R<sup>3</sup>が置換基を有するアミノ基である化合物、又はR<sup>3</sup>が隣接する(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>基に結合しない窒素原子に置換基を有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

反応はN, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、ニトロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、水、又はこれらの混合溶媒等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0℃から200℃の間で行うことができる。

窒素原子上への置換基導入試薬としては、例えば、ハロゲン化アルキル、塩化トリフェニルメチル、臭化トリフェニルメチル、塩化ベンジル、臭化ベンジル、

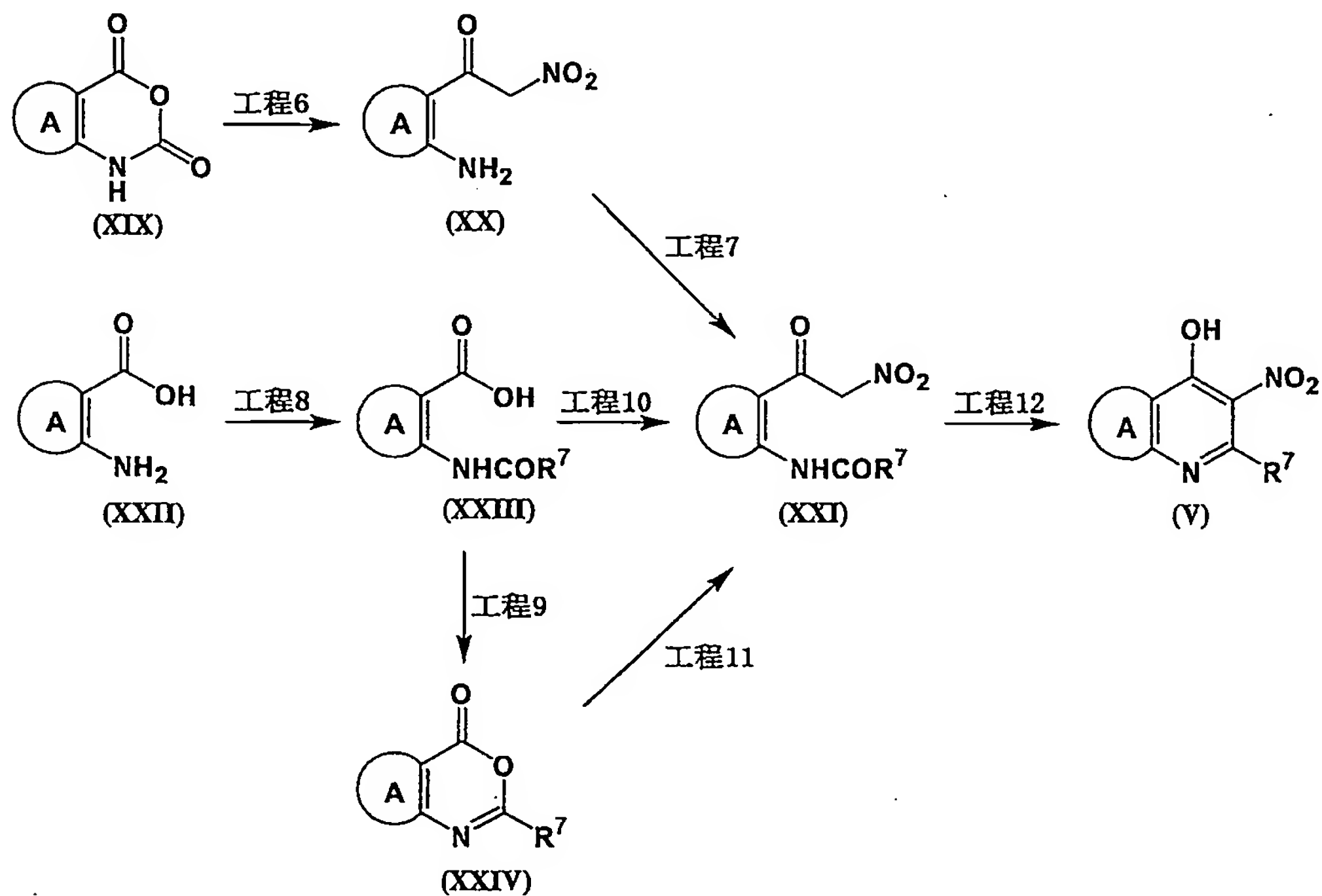
塩化ベンズヒドリル、臭化ベンズヒドリル、ギ酸・ホルマリン混合物、塩化アセチル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩化ベンゾイル、塩化クロロアセチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸エチル、二炭酸ジ tert-ブチル、シアン酸ナトリウム、アルキルイソシアナート、チオシアン酸ナトリウム、アルキルイソチオシアナート、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン、塩化メタンスルホン、塩化 p-トルエンスルホン、塩化 p-フルオロベンゼンスルホン、ウレタン、アルキルウレタン、チオウレタン、アルキルチオウレタン等が用いられる。

本発明化合物の第七の製造方法としては、前記一般式 (I) 中、 $R^3$  がアルキル基又はベンジル基を置換基として有するアミノ基である化合物、あるいは  $R^3$  が隣接する  $(CH_2)_k$  基に結合しない窒素原子上にアルキル基又はベンジル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物と、クロロ炭酸アルキル又はクロロ炭酸ベンジルとを、塩化メチレン、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、 $0^\circ\text{C}$  から  $200^\circ\text{C}$  の間で反応させることにより、前記一般式 (I) 中、 $R^3$  がアルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を置換基として有するアミノ基である化合物、あるいは  $R^3$  が隣接する  $(CH_2)_k$  基に結合しない窒素原子上にアルコキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

本発明化合物の第八の製造方法としては、前記一般式 (I) 中、 $R^3$  がハロゲノアルキル基又はハロゲノアルカノイル基を置換基として有するアミノ基である化合物、あるいは  $R^3$  が隣接する  $(CH_2)_k$  基に結合しない窒素原子上にハロゲノアルキル基又はハロゲノアルカノイル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を、ジメチルアミン、メチルアミン、ベンジルアミン等の各種アミン類を用いて、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、 $0^\circ\text{C}$  から  $200^\circ\text{C}$  の間で反応することにより、前記一般式 (I) 中、 $R^3$  が表すアミノ基上にアミノアルキル基又はアミノアルカノイル基を置換基として有する化合物、あるいは  $R^3$  が表す

飽和含窒素複素環基において隣接する  $(CH_2)_k$  基に結合しない窒素原子上にアミノアルキル基又はアミノアルカノイル基を置換基として有する化合物を得ることができる。あるいは、フタルイミドカリウムを用いて、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒の存在下又は非存在下に、 $0^\circ\text{C}$ から $200^\circ\text{C}$ の間で反応後、抱水ヒドラジンを用いてメタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒の存在下又は非存在下に、 $0^\circ\text{C}$ から $200^\circ\text{C}$ の間で反応することにより、上記の化合物を得ることもできる。

本発明化合物の製造方法において、原料となる前記一般式 (V) で示される 4-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン誘導体は、例えば、以下の新規な製造方法により合成することができる。



(式中、 $R^7$  及び A 環は前述と同意義を表す。)

工程 6 においては、一般式 (XIX) の化合物をニトロメタンを用いて、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、水素

化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (XX) の化合物を得ることができる。

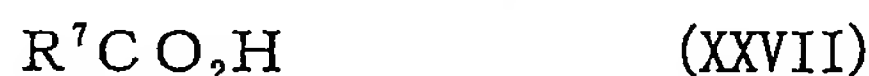
工程 7 においては、一般式 (XX) の化合物と、次の一般式 (XXV) 又は (XXVI) :



(式中、 $R^7$  及び X は前述と同意義を表す。)

で示される化合物を、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下あるいは非存在下、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン、トルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下に、0℃から200℃の間で反応することにより、一般式 (XXI) の化合物を得ることができる。

工程 7 の別の方法として、次の一般式 (XXVII) :



(式中、 $R^7$  は前述と同意義を表す。)

で示される化合物を、常法によりカルボン酸活性化剤と反応させて、酸ハライド又は混合酸無水物等に誘導した後、一般式 (XX) の化合物と、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下あるいは非存在下、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン、トルエン等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (XXI) の化合物を得ることができる。

本製造方法において使用されるカルボン酸活性化剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、クロロギ酸エチル、塩化ピバロイル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、プロピルホスホン酸無水物等が挙げられる。

一般式 (XXI) の化合物の更に別の製造方法としては、工程 8 において、一般式 (XXII) で示される化合物を、一般式 (XXV), (XXVI) あるいは (XXVII) で示される化合物から誘導したカルボン酸活性化体と共に、クロロホルム、1, 2-

ジクロロエタン, N, N-ジメチルホルムアミド, テトラヒドロフラン, アセトニトリル, キシレン, トルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下に、0℃から200℃の間で反応させて得られる一般式 (XXIII) で示される化合物を、工程10において前処理として工程7の方法に準拠しカルボン酸活性化剤を用いて活性化した後、あるいは、工程9において無水酢酸中で加熱する方法等により脱水して、一般式 (XXIV) で示される化合物へと誘導した後に、工程10又は11において、ニトロメタンを用いて、N, N-ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシド, テトラヒドロフラン, アセトニトリル, トルエン等の溶媒中、炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム, カリウム tert-ブトキシド, 水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (XXI) の化合物を得ることができる。

工程12においては、一般式 (XXI) の化合物を、4-ジメチルアミノピリジン, 炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム, カリウム tert-ブトキシド, 水素化ナトリウム等の塩基の存在下、N, N-ジメチルホルムアミド, テトラヒドロフラン, アセトニトリル等の溶媒中、0℃から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式 (V) の化合物を得ることができる。

本発明化合物の製造方法において出発原料又は中間体として利用される一般式 (VII), (XVI), (XVIII) ~ (XXIV) で示される化合物は、一部公知化合物である。例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 40巻, 1779頁 (1997年), ケミカル・ファーマシューティカル・ブレチン (Chemical Pharmaceutical Bulletin), 24巻, 431頁 (1976年), シンセシス (Synthesis), 505頁 (1980年), ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (The Journal of Organic Chemistry), 50巻, 1246頁 (1985年), ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry), 21巻, 1345頁 (1984年) 等の開示されており、それらに記載の方法に従って製造できる。一部新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。



本発明の化合物はサイトカイン産生阻害作用を有しており、サイトカイン、例えばTNF又はIL-1等が介在する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。サイトカイン介在性疾患としては、例えば、ヒトを含む哺乳類動物における慢性炎症性疾患（例えば、リウマチ性関節炎、変形性関節炎等）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹、皮膚そう痒症、痒疹、喘息、敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患〔自己免疫血液疾患（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等）、自己免疫性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、自己免疫性角膜炎（例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎等）、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾癬、間隙性肺線維症等〕、糖尿病、癌悪液質、エイズ悪液質等を例示することができる。

前記一般式(I)又は(II)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、液剤等の経口投与製剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、外皮用剤、吸入剤等の非経口投与製剤として投与することができる。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。例えば、経口剤及び坐剤にあつては、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ジメチルポリシロキサン、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウ等）、コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、可塑剤（クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル等）、基剤（ポ

リエチレングリコール、ハードフエット等)等の製剤用成分が、注射剤、点眼剤、点耳剤等にあつては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸、又は塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤用成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤用成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、綿布等)を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は、患者の症状や投与経路により適宜選択可能であるが、例えば、通常成人の場合、一日量として、経口投与で0.1～1000mg程度、非経口投与で0.01～500mg程度を1日1回又は数回に分けて投与することができる。もっとも、その投与量は治療又は予防の目的、疾患の部位や種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によってさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

表中の略語はそれぞれ次の意味を表す。Ph：フェニル基、Boc：tert-ブトキシカルボニル基、Me：メチル基、Et：エチル基。

#### 参考例1

2'-アミノ-4'-クロロ-2-ニトロアセトフェノン

7-クロロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4-1H-ジオン14.

4gのジメチルスルホキシド120ml溶液に、炭酸カリウム20.1g及びニトロメタン15.7mlを加えて40℃で24時間攪拌した。反応混合物にニトロメタン8mlを追加して更に40℃で24時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、10%塩酸を加えてpH5に調整後、ジエチルエーテルを加えて不溶物を濾去し、ジエチルエーテル層を水で洗浄後脱水し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-



n-ヘプタン（1 : 1）を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して7.01 gの黄褐色結晶を得た。酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融点131～132℃の黄橙色結晶を得た。

元素分析値  $C_8H_7ClN_2O_3$

理論値 C, 44.77 ; H, 3.29 ; N, 13.05

実験値 C, 44.73 ; H, 3.27 ; N, 12.99

参考例1の方法に従って、参考例2～4の化合物を得た。

#### 参考例2

2'-アミノ-4'-フルオロ-2-ニトロアセトフェノン

性状 淡黄褐色針状晶

再結晶溶媒 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点 117～118℃

元素分析値  $C_8H_7FN_2O_3$

理論値 C, 48.49 ; H, 3.56 ; N, 14.14

実験値 C, 48.71 ; H, 3.68 ; N, 14.20

#### 参考例3

2'-アミノ-4'-メチル-2-ニトロアセトフェノン

性状 黄色結晶

再結晶溶媒 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点 96～97℃

元素分析値  $C_9H_{10}N_2O_3$

理論値 C, 55.67 ; H, 5.19 ; N, 14.43

実験値 C, 55.69 ; H, 5.04 ; N, 14.42

## 参考例 4

2'-アミノ-3'-メチル-2-ニトロアセトフェノン

性状 黄色結晶

再結晶溶媒 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点 100~101℃

元素分析値  $C_9H_{10}N_2O_3$

理論値 C, 55.67; H, 5.19; N, 14.43

実験値 C, 55.67; H, 5.07; N, 14.43

## 参考例 5

2-ニトロ-2'-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン

2'-アミノ-2-ニトロアセトフェノン 7.65 g のトルエン 50 ml 懸濁液に、トリフルオロ酢酸無水物 6 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して 10.7 g の淡紫色結晶を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 5.96 (2H, s), 7.36 (1H, t, J=8Hz), 7.68 (1H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, t, J=8Hz), 8.80 (1H, d, J=8Hz), 12.14 (1H, brs)

I R スペクトル  $\nu$  (KBr)  $cm^{-1}$  : 1734, 1680

マススペクトル m/z : 276 ( $M^+$ )

## 参考例 6

2'-(ベンゾイルアミノ)-2-ニトロアセトフェノン

2-フェニル-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 5.72 g, 炭酸カリウム 4.96 g, ニトロメタン 2.1 ml 及びジメチルスルホキシド 29 ml の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルを加えた

後、2 M塩酸を滴下してpH 3～4に調整し、析出した結晶を濾取した。結晶を水及び酢酸エチルで順次洗浄して、5.94 gの淡黄色結晶を得た。

NMRスペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 6.00 (2H, s), 7.21 (1H, t, J=7Hz),

7.54 (2H, t, J=7Hz), 7.59 (2H, t, J=8Hz), 7.75 (1H, t, J=8Hz), 8.05 (2H, d, J=7Hz),

9.09 (1H, d, J=8Hz), 12.08 (1H, brs)

I R スペクトル  $\nu$  (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3312, 1692, 1668, 1590, 1306

マスペクトル m/z : 284 (M<sup>+</sup>)

参考例5又は6の方法に従って、参考例7～14の化合物を得た。

| 参考例 | 構造式 | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----|--|
| 7   |     | 黄橙色結晶<br>NMR $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:2.32(3H,s),5.48(1H,brs),6.81(1H,d,J=8Hz),7.35(1H,dd,J=8,2Hz),7.73(1H,d,J=2Hz)<br>IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> :3352,1738<br>MS m/z:289(M <sup>+</sup> -1)     |
| 8   |     | 淡黄色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 152-153°C<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 38.67; H, 1.95; N, 9.02<br>実験値 C, 38.84; H, 1.97; N, 8.98 |
| 9   |     | 淡黄色針状晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 129-130°C<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 40.83; H, 2.06; N, 9.52<br>実験値 C, 40.79; H, 2.10; N, 9.58        |
| 10  |     | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 161-162°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 45.53; H, 3.13; N, 9.65<br>実験値 C, 45.53; H, 3.05; N, 9.77    |
| 11  |     | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 131.5-133°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 45.53; H, 3.13; N, 9.65<br>実験値 C, 45.55; H, 3.07; N, 9.61  |
| 12  |     | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 139.5-140.5°C<br>元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29<br>実験値 C, 57.99; H, 4.89; N, 11.32            |
| 13  |     | 無色微針状晶(MeOH)<br>mp, 196.5-198.5°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub><br>理論値 C, 56.94; H, 3.68; N, 10.22<br>実験値 C, 56.95; H, 3.76; N, 10.25                             |
| 14  |     | 淡緑色結晶(MeOH)<br>mp, 176.5-177°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S<br>理論値 C, 53.79; H, 3.47; N, 9.65<br>実験値 C, 53.71; H, 3.55; N, 9.61                                |

## 参考例 15

3-ニトロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリノール

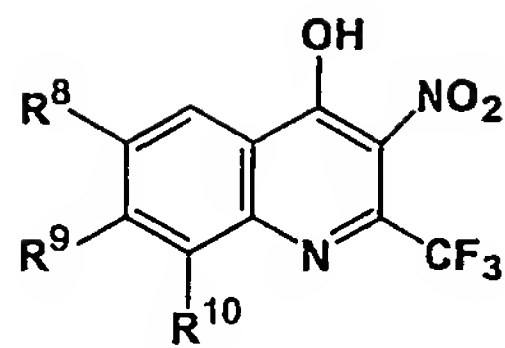
2-ニトロ-2'-(トリフルオロアセチルアミノ)アセトフェノン 10.5 g 及び 4-ジメチルアミノピリジン 5.57 g のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液を 30 分間還流した。反応混合物に水を加え、10%塩酸を加えて pH 1 に調整し、析出した結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して 9.50 g の結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、昇華温度 245～254℃の淡褐色結晶を得た。

元素分析値  $C_{10}H_5F_3N_2O_3$

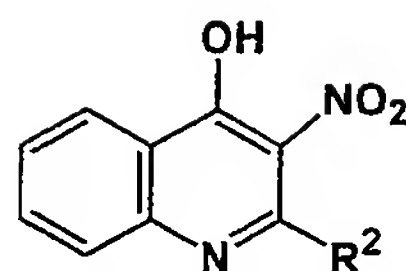
理論値 C, 46.53 ; H, 1.95 ; N, 10.85

実験値 C, 46.40 ; H, 2.12 ; N, 10.95

参考例 15 の方法に従って、参考例 16～24 の化合物を得た。



| 参考例 | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>10</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 16  | Me             | H              | H               | 黄褐色結晶(EtOH-AcOEt)<br>mp, 264-266.5°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 48.54; H, 2.59; N, 10.29<br>実験値 C, 48.53; H, 2.78; N, 10.39                 |
| 17  | H              | Cl             | H               | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 237-249°C(昇華)<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 41.05; H, 1.38; N, 9.57<br>実験値 C, 40.94; H, 1.46; N, 9.52                         |
| 18  | H              | F              | H               | 淡橙色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 270-273°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 43.49; H, 1.46; N, 10.14<br>実験値 C, 43.61; H, 1.67; N, 10.28 |
| 19  | H              | Me             | H               | 淡黄褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 222-224°C(昇華)<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 48.54; H, 2.59; N, 10.29<br>実験値 C, 48.58; H, 2.61; N, 10.35                       |
| 20  | H              | H              | Me              | 黄色結晶(n-Heptane-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 156-157°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 48.54; H, 2.59; N, 10.29<br>実験値 C, 48.82; H, 2.76; N, 10.37   |



| 参考例 | -R <sup>2</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|---|
| 21  |                 | 黄褐色結晶(MeOH)<br>mp, 300°C以上<br>元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17<br>実験値 C, 62.48; H, 4.47; N, 12.14     |
| 22  | -Ph             | 淡黄色結晶(MeOH)<br>mp, 300°C以上<br>元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 67.67; H, 3.79; N, 10.52<br>実験値 C, 67.44; H, 3.88; N, 10.44     |
| 23  |                 | 黄色結晶(MeOH)<br>mp, 300°C以上<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 60.94; H, 3.15; N, 10.93<br>実験値 C, 61.00; H, 3.29; N, 10.91       |
| 24  |                 | 黄色プリズム状晶(MeOH)<br>mp, 300°C以上<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S<br>理論値 C, 57.35; H, 2.96; N, 10.29<br>実験値 C, 57.27; H, 3.13; N, 10.23 |



## 参考例 25

4-クロロ-3-ニトロ-2-トリフルオロメチルキノリン

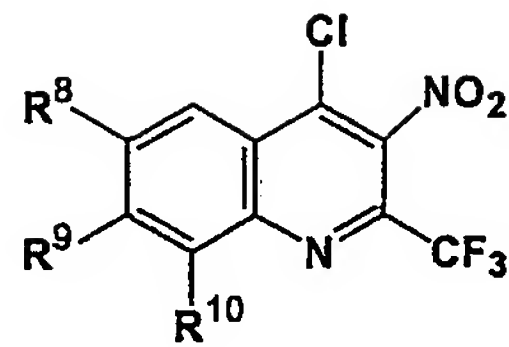
3-ニトロ-2-トリフルオロメチル-4-キノリノール 12.6 g 及びオキシ塩化リン 50 ml の混合物を 100℃で2時間攪拌した。放冷後反応混合物を氷中に注ぎ、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をトルエンに溶解し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣を n-ヘプタンで洗浄して 12.6 g の淡紫色結晶を得た。n-ヘプタンから再結晶して、融点 119～120℃の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{10}H_4ClF_3N_2O_2$

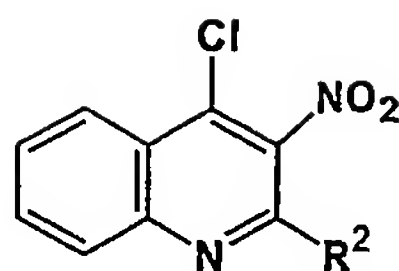
理論値 C, 43.42 ; H, 1.46 ; N, 10.13

実験値 C, 43.32 ; H, 1.63 ; N, 10.16

参考例 25 の方法に従って、参考例 26～34 の化合物を得た。



| 参考例 | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>10</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 26  | Me             | H              | H               | 淡黄色結晶(n-Heptane)<br>mp, 108.5–109.5°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 45.46; H, 2.08; N, 9.64<br>実験値 C, 45.27; H, 2.22; N, 9.52            |
| 27  | H              | Cl             | H               | 淡黄色針状晶(n-Heptane)<br>mp, 91–91.5°C<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 38.61; H, 0.97; N, 9.01<br>実験値 C, 38.85; H, 1.19; N, 9.07 |
| 28  | H              | F              | H               | 淡黄色針状晶(n-Heptane)<br>mp, 52–53°C<br>元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 40.77; H, 1.03; N, 9.51<br>実験値 C, 40.60; H, 1.28; N, 9.55                 |
| 29  | H              | Me             | H               | 無色結晶(n-Heptane)<br>mp, 110.5–111.5°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 45.46; H, 2.08; N, 9.64<br>実験値 C, 45.32; H, 2.22; N, 9.60             |
| 30  | H              | H              | Me              | 無色針状晶(n-Heptane)<br>mp, 128–129°C<br>元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 45.46; H, 2.08; N, 9.64<br>実験値 C, 45.34; H, 2.28; N, 9.63                |



| 参考例 | -R <sup>2</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 31  |                 | 無色結晶(n-Heptane)<br>mp,116-117°C<br>元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 57.96; H, 3.65; N, 11.27<br>実験値 C, 57.94; H, 3.76; N, 11.28                  |
| 32  | -Ph             | 無色プリズム状晶(AcOEt-n-Heptane)<br>mp,149.5-151°C<br>元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.28; H, 3.19; N, 9.84<br>実験値 C, 63.03; H, 3.38; N, 9.81        |
| 33  |                 | 淡褐色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp,143.5-144.5°C<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 56.85; H, 2.57; N, 10.20<br>実験値 C, 56.69; H, 2.76; N, 10.11 |
| 34  |                 | 褐色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp,105-107°C<br>元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 53.71; H, 2.43; N, 9.64<br>実験値 C, 53.76; H, 2.61; N, 9.58      |

## 参考例 3 5

エキソ-3-エトキシカルボニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル

エキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸エチル 10. 3 g のメタノール 30 ml 溶液に、氷冷攪拌下、二炭酸ジ tert-ブチル 13. 5 g のメタノール 40 ml 溶液を滴下し、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応後溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルに溶解し飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去して、淡黄色液体 16. 0 g を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1. 24 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 47 (9H, s), 1. 58-1. 77 (4H, m), 1. 79-2. 06 (4H, m), 2. 75-2. 84 (1H, m), 4. 11 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4. 13-4. 37 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 1736, 1698

## 参考例 3 6

エキソ-3-ヒドロキシメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル

エキソ-3-エトキシカルボニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル 15. 8 g のテトラヒドロフラン 65 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 6. 30 g を加え、次いで室温攪拌下メタノール 40 ml とテトラヒドロフラン 40 ml の混合溶媒を滴下した。室温で 1 晩攪拌後、溶媒を留去し、残渣に水を加えてトルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去して、無色粘稠液体 13. 3 g を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1. 29-1. 78 (7H, m), 1. 46 (9H, s), 1. 88-2. 13 (3H, m), 3. 44 (2H, brs), 4. 12-4. 35 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 1696

## 参考例 3 7

エキゾー 3- (メタンスルホニルオキシメチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 8-カルボン酸 tert-ブチル

エキゾー 3-ヒドロキシメチル- 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 8-カルボン酸 tert-ブチル 14. 6 g のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、氷冷撹拌下、トリエチルアミン 10. 0 ml を加え、次に塩化メタンスルホニル 4. 9 ml のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下し、20 分間氷冷撹拌した。反応混合物に氷水を加えてトルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去して、淡黄色液体 19. 3 g を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1. 36-1. 71 (6H, m), 1. 47 (9H, s),  
1. 92-2. 06 (2H, m), 2. 25-2. 37 (1H, m), 2. 99 (3H, s), 4. 00 (2H, d, J=6. 5Hz),  
4. 15-4. 35 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup> : 1692

#### 参考例 38

エキゾー 3-シアノメチル- 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 8-カルボン酸 tert-ブチル

エキゾー 3- (メタンスルホニルオキシメチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 8-カルボン酸 tert-ブチル 19. 1 g のジメチルスルホキシド 90 ml 溶液に、シアン化ナトリウム 6. 30 g 及びヨウ化ナトリウム 0. 90 g を順次加え、90 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物に氷水を加えてトルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去して、淡黄褐色液体 14. 3 g を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1. 39-1. 79 (6H, m), 1. 47 (9H, s),  
1. 90-2. 07 (2H, m), 2. 15-2. 32 (3H, m), 4. 13-4. 37 (2H, m)

I R スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup> : 2248, 1694

#### 参考例 39

エキソ-3-(2-アミノエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル

エキソ-3-シアノメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル 14.1 g のメタノール 400 ml 溶液に、20%アンモニアメタノール溶液 50 ml 及びラネーニッケル 3 ml を加えて、30℃、50 Pa の水素圧で水素添加した。触媒を濾去後、溶媒を留去して、緑色粘稠液体 13.2 g を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.25-1.75 (8H, m), 1.46 (9H, s), 1.79-2.07 (3H, m), 2.55-2.87 (2H, m), 4.03-4.40 (4H, m)

IR スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup> : 1694

マスマスペクトル m/z : 255 (M<sup>+</sup>+1)

#### 参考例 40

4-[2-[(3-ニトロ-2-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)アミノ]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

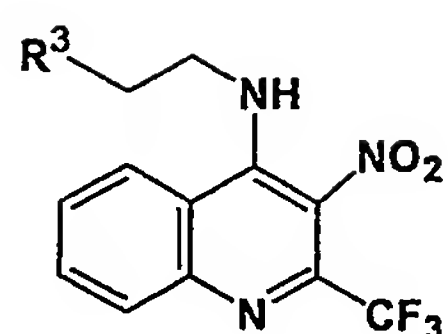
4-クロロ-3-ニトロ-2-トリフルオロメチルキノリン 3.78 g, 4-(2-アミノエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 6.24 g 及び炭酸カリウム 1.89 g の N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml 懸濁液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して 5.46 g の結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点 135.5~136.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

理論値 C, 56.40 ; H, 5.81 ; N, 11.96

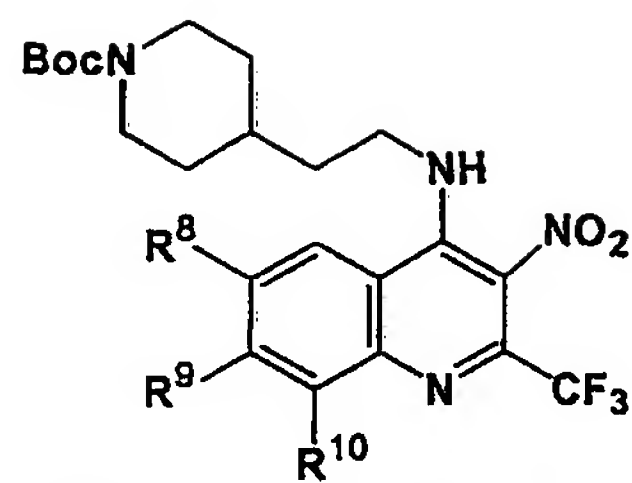
実験値 C, 56.29 ; H, 5.72 ; N, 11.88

参考例 40 の方法に従って、参考例 41~55 の化合物を得た。

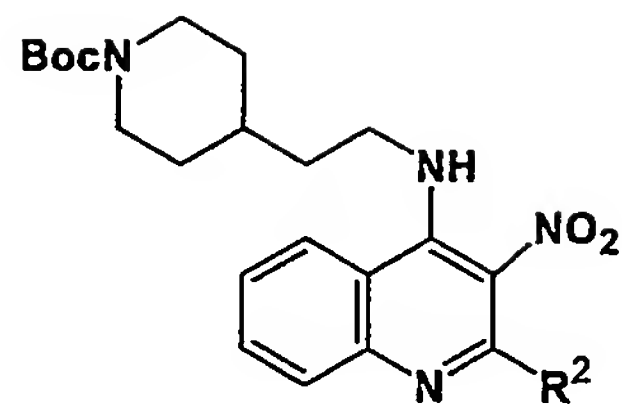


| 参考例 | R <sup>3</sup> -   | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|--------------------|--|
| 41  |                    | 黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 148–149°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 53.73; H, 5.58; N, 14.92<br>実験値 C, 53.65; H, 5.49; N, 14.98           |
| 42  |                    | 黄色プリズム状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 130–131°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub><br>理論値 C, 53.61; H, 5.36; N, 11.91<br>実験値 C, 53.43; H, 5.20; N, 11.85 |
| 43  |                    | 黄色結晶(MeOH)<br>mp, 143.5–144°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 56.40; H, 5.81; N, 11.96<br>実験値 C, 56.37; H, 5.77; N, 11.93                          |
| 44  |                    | 黄色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 151–152°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 58.29; H, 5.91; N, 11.33<br>実験値 C, 58.23; H, 5.92; N, 11.27    |
| 45  | BocHN-             | 黄色針状晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 155–156.5°C<br>元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 51.00; H, 4.78; N, 13.99<br>実験値 C, 51.07; H, 4.87; N, 14.10        |
| 46  | Me <sub>2</sub> N- | 黄色結晶(MeOH)<br>mp, 128–129°C<br>元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 51.22; H, 4.61; N, 17.07<br>実験値 C, 51.12; H, 4.63; N, 17.10                            |





| 参考例 | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>10</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 47  | Me             | H              | H               | 黄色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 168-169°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 57.25; H, 6.06; N, 11.61<br>実験値 C, 57.28; H, 5.98; N, 11.52        |
| 48  | H              | Cl             | H               | 淡黄色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 147.5-148.5°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 52.54; H, 5.21; N, 11.14<br>実験値 C, 52.57; H, 5.18; N, 11.12 |
| 49  | H              | F              | H               | 黄色プリズム状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 159-160°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 54.32; H, 5.39; N, 11.52<br>実験値 C, 54.39; H, 5.52; N, 11.34    |
| 50  | H              | Me             | H               | 黄色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 144.5-145.5°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 57.25; H, 6.06; N, 11.61<br>実験値 C, 57.29; H, 5.99; N, 11.58    |
| 51  | H              | H              | Me              | 黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 137.5-138.5°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 57.25; H, 6.06; N, 11.61<br>実験値 C, 57.05; H, 6.00; N, 11.58          |



| 参考例 | -R <sup>2</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 52  |                 | 黄色針状晶(MeOH)<br>mp, 149-150°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72<br>実験値 C, 65.35; H, 7.24; N, 12.66  |
| 53  | -Ph             | 黄色無晶形固体<br>NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )ppm:0.90-1.05(2H,m),1.37(9H,s),1.40-1.55(1H,m),1.55-1.65(4H,m),2.65(2H,t,J=12Hz),3.25(2H,q,J=5.5Hz),3.80-3.90(2H,m),7.39(1H,t,J=5.5Hz),7.40-7.50(5H,m),7.61(1H,t,J=8Hz),7.79(1H,t,J=8Hz),7.89(1H,d,J=8Hz),8.46(1H,d,J=8Hz)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :3368,1692,1530,1368 |
| 54  |                 | 黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 125.5-127.5°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub><br>理論値 C, 64.36; H, 6.48; N, 12.01<br>実験値 C, 64.30; H, 6.39; N, 11.94  |
| 55  |                 | 黄色微針状晶(MeOH-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 136-137°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S<br>理論値 C, 62.22; H, 6.27; N, 11.61<br>実験値 C, 62.05; H, 6.15; N, 11.46   |

## 参考例 5 6

4-〔2-〔(3-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-4-イル) アミノ〕エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

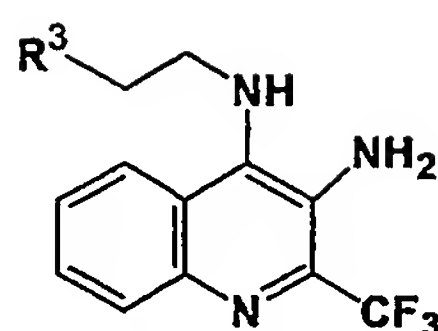
氷冷下、塩化ニッケル・六水和物 1.34 g のメタノール 20 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.21 g を添加後、4-〔2-〔(3-ニトロ-2-トリフルオロメチルキノリン-4-イル) アミノ〕エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 5.30 g のテトラヒドロフラン 20 ml とメタノール 80 ml の溶液を加えた。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 1.50 g を少量ずつ加えた後、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応後、不溶物を濾去し溶媒を留去後、残渣に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、脱水後溶媒を留去して黄褐色液体を得た。残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1 : 4 → 1 : 2) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルと n-ヘプタンの混液で洗浄して 4.47 g の淡黄色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルと n-ヘプタンの混液から再結晶して、融点 94 ~ 95 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{22}H_{29}F_3N_4O_2$

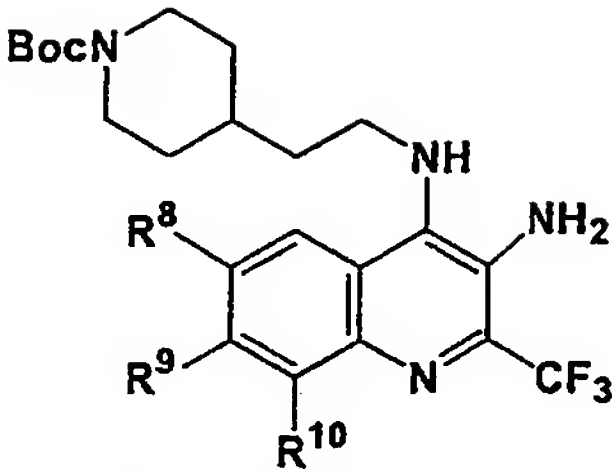
理論値 C, 60.26 ; H, 6.67 ; N, 12.78

実験値 C, 60.10 ; H, 6.57 ; N, 12.76

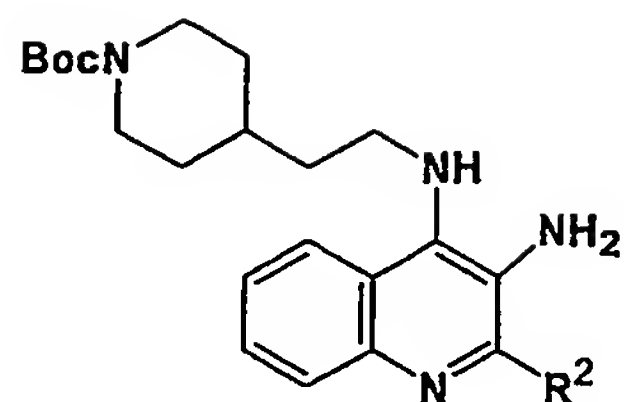
参考例 5 6 の方法に従って、参考例 5 7 ~ 7 1 の化合物を得た。



| 参考例 | R <sup>3</sup> -   | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|--------------------|--|
| 57  |                    | 黄色液体<br>NMR $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.48(9H,s),2.48(4H,t,J=5Hz),2.52(2H,t,J=5Hz),3.36(2H,brs),3.51(4H,t,J=5Hz),4.46(3H,brs),7.45-7.50(2H,m),7.90-7.95(1H,m),8.00-8.05(1H,m)<br>IR $\nu$ (liq.)cm <sup>-1</sup> :3484,3364,1696<br>MS m/z:439(M <sup>+</sup> )   |
| 58  |                    | 淡黄褐色液体<br>NMR $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.47(9H,s),1.75-1.85(2H,m),2.60-2.80(1H,m),2.90-3.10(1H,m),3.25-3.37(1H,m),3.42-3.53(1H,m),3.57-3.73(2H,m),3.77-4.07(3H,m),4.34(3H,brs),7.48-7.55(2H,m),7.83-7.88(1H,m),8.01-8.06(1H,m)<br>IR $\nu$ (liq.)cm <sup>-1</sup> :1696<br>MS m/z:439(M <sup>+</sup> -1) |
| 59  |                    | 淡黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 122-123°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 60.26; H, 6.67; N, 12.78<br>実験値 C, 60.30; H, 6.55; N, 12.69  |
| 60  |                    | 無色プリズム状晶(AcOEt)<br>mp, 149-150°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 62.05; H, 6.73; N, 12.06<br>実験値 C, 62.02; H, 6.77; N, 11.96   |
| 61  | BocHN-             | 淡緑色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane)<br>mp, 97.5-98°C<br>元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 55.13; H, 5.72; N, 15.13<br>実験値 C, 55.09; H, 5.72; N, 15.09  |
| 62  | Me <sub>2</sub> N- | 黄色液体<br>NMR $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:2.32(6H,s),2.39(2H,t,J=5.5Hz),3.35(2H,q,J=5.5Hz),4.38(1H,brs),4.66(2H,brs),7.45-7.55(2H,m),7.95-8.00(1H,m),8.00-8.05(1H,m)<br>IR $\nu$ (liq.)cm <sup>-1</sup> :3488,3356<br>MS m/z:299(M <sup>+</sup> +1)   |



| 参考例 | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>10</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 63  | Me             | H              | H               | 無色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane)<br>mp, 77-78°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.05; H, 6.91; N, 12.38<br>実験値 C, 61.09; H, 6.80; N, 12.43    |
| 64  | H              | Cl             | H               | 淡黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 126.5-127.5°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 55.87; H, 5.97; N, 11.85<br>実験値 C, 55.94; H, 5.91; N, 11.75     |
| 65  | H              | F              | H               | 淡黄色針状晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 98-99°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 57.89; H, 6.18; N, 12.27<br>実験値 C, 57.99; H, 6.39; N, 12.07            |
| 66  | H              | Me             | H               | 淡黄色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane)<br>mp, 108-109°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.05; H, 6.91; N, 12.38<br>実験値 C, 61.01; H, 6.92; N, 12.13 |
| 67  | H              | H              | Me              | 無色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane)<br>mp, 105-106°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.05; H, 6.91; N, 12.38<br>実験値 C, 61.06; H, 6.94; N, 12.20  |



| 参考例 | -R <sup>2</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 68  |                 | 淡褐色針状晶(AcOEt-n-Heptane)<br>mp, 150.5–152°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 70.21; H, 8.35; N, 13.65<br>実験値 C, 70.13; H, 8.22; N, 13.55      |
| 69  | -Ph             | 淡黄色結晶(AcOEt-n-Heptane)<br>mp, 113.5–115°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 72.62; H, 7.67; N, 12.55<br>実験値 C, 72.69; H, 7.64; N, 12.53       |
| 70  |                 | 黄褐色結晶(iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 106.5–108°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 68.78; H, 7.39; N, 12.83<br>実験値 C, 68.68; H, 7.18; N, 12.76 |
| 71  |                 | 黄色プリズム状晶(AcOEt)<br>mp, 129.5–131°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 66.34; H, 7.13; N, 12.38<br>実験値 C, 66.25; H, 6.92; N, 12.29            |

## 参考例 7 2

1-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジル]エチル]-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 5-オキシド

4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 3.67 g の 1,2-ジクロロエタン 110 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 5.95 g を少量ずつ加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に調整し、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を 10% 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して 4.28 g の褐色固体を得た。残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して 2.46 g の無色結晶を得た。

NMR スペクトル  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ppm : 0.80-0.92 (2H, m), 1.22-1.32 (3H, m), 1.36 (9H, s), 1.73 (2H, q, J=7.5Hz), 2.52 (2H, t, J=13Hz), 3.76 (2H, d, J=13Hz), 4.70 (2H, t, J=7.5Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.84 (1H, t, J=8Hz), 7.92 (1H, t, J=8Hz), 8.43 (1H, d, J=8Hz), 8.86 (1H, d, J=8Hz), 9.07 (1H, s)

I R スペクトル  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1696, 1166

マスマスペクトル  $m/z$  : 472 ( $M^+$ )

## 実施例 1

4-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-[2-[(3-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン-4-イル)アミノ]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.70 g, ベンズアルデヒド 0.25 g 及び 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 0.04 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出



液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して0.51gの結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点163～164℃の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{31}F_3N_4O_2 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 65.83; H, 6.00; N, 10.59

実験値 C, 65.85; H, 5.90; N, 10.58

## 実施例 2

4-[2-[2-(4-ヨードフェニル)-8-メチル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

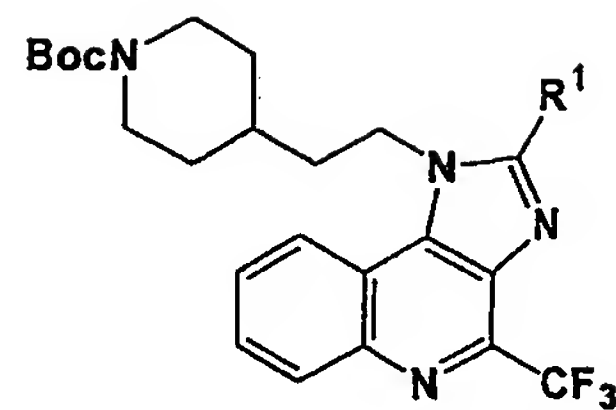
4-[2-[ (3-アミノ-6-メチル-2-トリフルオロメチルキノリン-4-イル) アミノ] エチル] -1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 2.00g 及びトリエチルアミン 0.74ml のトルエン 20ml 溶液を 70℃ に加熱し、4-ヨード安息香酸クロリド 1.41g を加え、混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。その後、不溶物を熱時濾去し、濾液に p-トルエンスルホン酸・一水和物 0.08g を加えて 120℃ で 1.5 時間攪拌した。反応後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:3) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 2.20g の無色結晶を得た。酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融点 203～204℃ の無色結晶を得た。

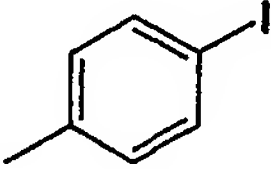
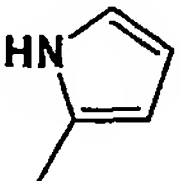
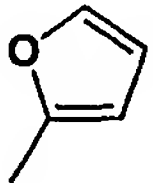
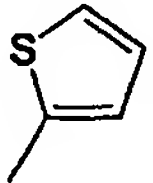
元素分析値  $C_{30}H_{32}F_3IN_4O_2$

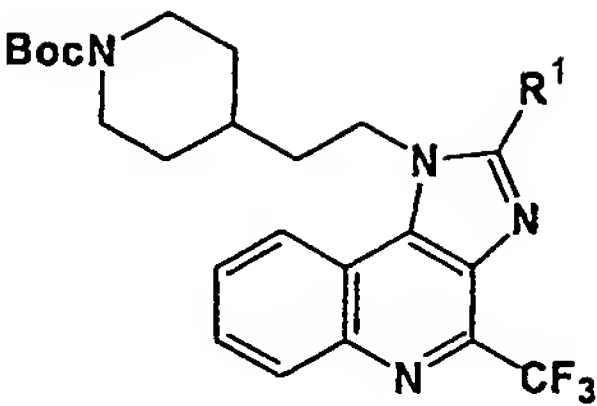
理論値 C, 54.22; H, 4.85; N, 8.43

実験値 C, 54.25; H, 4.78; N, 8.38

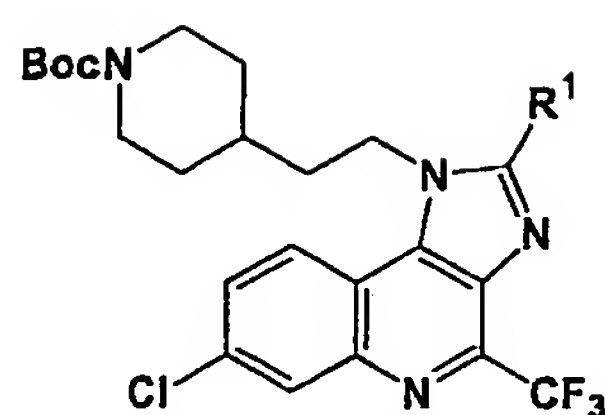
実施例 1 又は 2 の方法に従って、実施例 3～57 の化合物を得た。



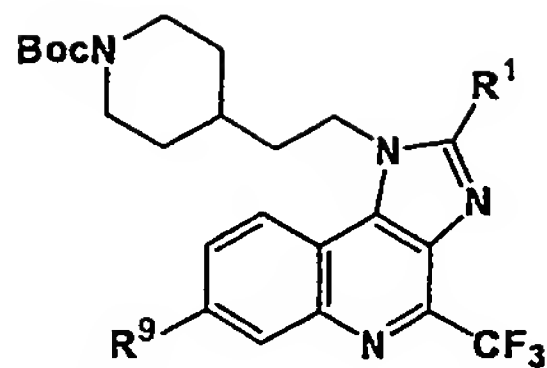
| 実施例 | -R <sup>1</sup>   | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|---|--|
| 3   |    | 無色結晶( $\text{AcOEt}$ - $\text{iso-Pr}_2\text{O}$ )<br>mp,196-197°C<br>元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$<br>理論値 C, 53.55; H, 4.65; N, 8.61<br>実験値 C, 53.48; H, 4.73; N, 8.50 |
| 4   |  | 無色結晶( $\text{AcOEt}$ )<br>mp,207.5-209.5°C(分解)<br>元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$<br>理論値 C, 63.15; H, 5.89; N, 13.64<br>実験値 C, 62.95; H, 5.90; N, 13.59                   |
| 5   |  | 淡黄色結晶( $\text{AcOEt}$ )<br>mp,198.5-199.5°C<br>元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$<br>理論値 C, 63.03; H, 5.68; N, 10.89<br>実験値 C, 62.91; H, 5.64; N, 10.87                      |
| 6   |  | 無色針状晶(2- $\text{PrOH}$ )<br>mp,204.5-205.5°C<br>元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$<br>理論値 C, 61.12; H, 5.51; N, 10.56<br>実験値 C, 60.98; H, 5.46; N, 10.43             |



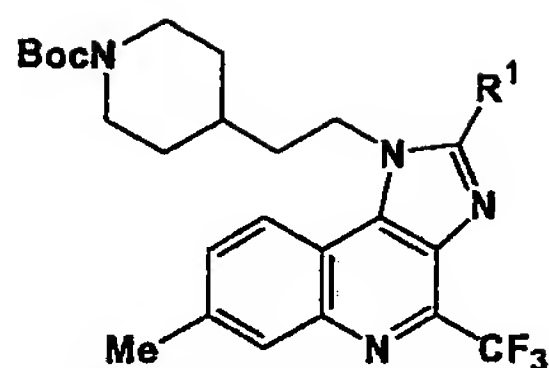
| 実施例 | -R <sup>1</sup>  | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|--|---|
| 7   | <p>Chemical structure of a 2-methyl-2H-thiophene-5-yl group.</p> | 淡褐色針状晶(2-PrOH)<br>mp,166.5-167.5°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 61.75; H, 5.74; N, 10.29<br>実験値 C, 61.50; H, 5.62; N, 10.12                  |
| 8   | <p>Chemical structure of a 2-methyl-2H-thiophene-5-yl group.</p> | 無色結晶(EtOH)<br>mp,217-218°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 61.75; H, 5.74; N, 10.29<br>実験値 C, 61.68; H, 5.67; N, 10.27                          |
| 9   | <p>Chemical structure of a 2-methyl-2H-pyridine-5-yl group.</p>  | 淡褐色針状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp,213.5-215°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 60.69; H, 5.68; N, 16.33<br>実験値 C, 60.62; H, 5.69; N, 16.23 |
| 10  | <p>Chemical structure of a 2-methyl-2H-pyridine-5-yl group.</p>  | 無色針状晶(AcOEt)<br>mp,203-205°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 58.74; H, 5.31; N, 13.17<br>実験値 C, 58.62; H, 5.30; N, 13.04                        |
| 11  | <p>Chemical structure of a 1-methylcyclohexyl group.</p>         | 淡褐色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp,189-191.5°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 65.64; H, 7.03; N, 10.56<br>実験値 C, 65.42; H, 6.93; N, 10.46  |



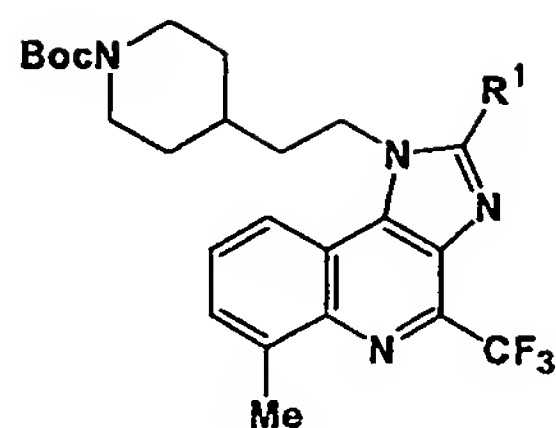
| 実施例 | -R <sup>1</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 12  | -Ph             | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 190-190.5°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 62.31; H, 5.41; N, 10.02<br>実験値 C, 62.23; H, 5.33; N, 10.00     |
| 13  |                 | 淡褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 211.5-212.5°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 59.18; H, 5.33; N, 12.78<br>実験値 C, 59.17; H, 5.30; N, 12.66                    |
| 14  |                 | 淡黄色結晶(AcOEt)<br>mp, 206-207°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 55.17; H, 4.81; N, 12.37<br>実験値 C, 55.25; H, 4.97; N, 12.44                          |
| 15  |                 | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 222.5-230°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 56.88; H, 5.14; N, 15.31<br>実験値 C, 57.01; H, 5.10; N, 15.29 |
| 16  |                 | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 199-200°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 59.07; H, 5.14; N, 10.21<br>実験値 C, 59.03; H, 5.19; N, 10.20                             |
| 17  |                 | 淡褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 191.5-192.5°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 57.39; H, 4.99; N, 9.92<br>実験値 C, 57.34; H, 5.01; N, 9.92                        |
| 18  |                 | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 189-190°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.03; H, 6.22; N, 10.17<br>実験値 C, 61.07; H, 6.06; N, 9.97        |



| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>9</sup> | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|----------------|---|
| 19  |                 | Cl             | 黄橙色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 185-186°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.64; H, 6.42; N, 9.92<br>実験値 C, 61.57; H, 6.49; N, 9.94                       |
| 20  | -Ph             | F              | 淡黄色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 193-194°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 63.67; H, 5.62; N, 10.24<br>実験値 C, 63.51; H, 5.69; N, 10.15 |
| 21  |                 | F              | 淡褐色針状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 220-221°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.01; H, 5.50; N, 13.18<br>実験値 C, 60.98; H, 5.46; N, 13.16                      |
| 22  |                 | F              | 無色針状晶(AcOEt)<br>mp, 222-223°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 56.82; H, 4.95; N, 12.74<br>実験値 C, 56.91; H, 5.05; N, 12.63   |
| 23  |                 | F              | 無色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 203-204°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 58.64; H, 5.30; N, 15.78<br>実験値 C, 58.33; H, 5.45; N, 15.63                       |
| 24  |                 | F              | 淡黄色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 209-210°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 60.90; H, 5.30; N, 10.52<br>実験値 C, 60.65; H, 5.24; N, 10.42                      |
| 25  |                 | F              | 淡黄色針状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 215-216°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 59.11; H, 5.14; N, 10.21<br>実験値 C, 59.14; H, 5.33; N, 10.14                    |

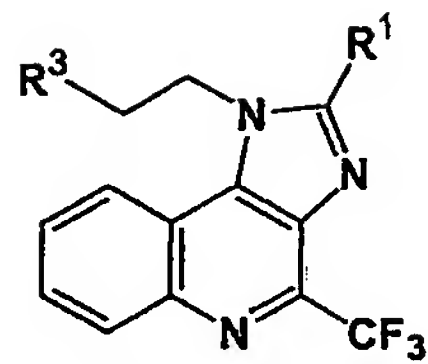


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 26  | -Ph             | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 169–170°C<br>元素分析値 C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 66.90; H, 6.18; N, 10.40<br>実験値 C, 66.93; H, 6.19; N, 10.17   |
| 27  |                 | 淡橙色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 215–216°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.74; H, 6.11; N, 13.27<br>実験値 C, 63.54; H, 6.08; N, 13.04  |
| 28  |                 | 淡黄色針状晶(AcOEt)<br>mp, 215–216°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 59.43; H, 5.54; N, 12.84<br>実験値 C, 59.35; H, 5.65; N, 12.64   |
| 29  |                 | 淡黄色針状晶(AcOEt)<br>mp, 232–233°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·3/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 59.82; H, 6.04; N, 15.50<br>実験値 C, 59.74; H, 5.99; N, 15.80  |
| 30  |                 | 淡橙色針状晶(AcOEt)<br>mp, 217–218°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 63.62; H, 5.91; N, 10.60<br>実験値 C, 63.59; H, 5.98; N, 10.52   |
| 31  |                 | 淡黄色針状晶(AcOEt)<br>mp, 218–219°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 61.75; H, 5.74; N, 10.29<br>実験値 C, 61.48; H, 5.73; N, 10.12   |
| 32  |                 | 無色結晶(AcOEt-MeOH)<br>NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )ppm:0.77(2H,q,J=12Hz),1.15–1.28(3H,m),1.34(9H,s),1.62(2H,q,J=7Hz),2.40–2.50(2H,m),2.58(3H,s),3.69(2H,d,J=12Hz),4.67(2H,t,J=7Hz),6.58(1H,t,J=8Hz),6.79(1H,d,J=8Hz),7.19(1H,t,J=8Hz),7.30(1H,d,J=8Hz),7.67(1H,dd,J=7.5,1Hz),8.07(1H,d,J=1Hz),8.33(1H,d,J=7.5Hz)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> : 3400, 1696<br>MS m/z: 553(M <sup>+</sup> -1) |

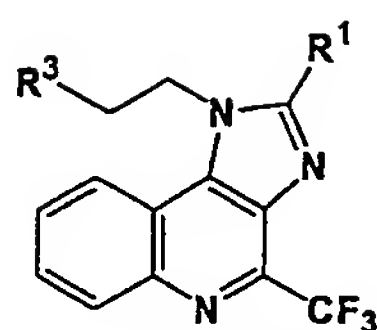


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--|
| 33  | -Ph             | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 171-172°C<br>元素分析値 C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 66.90; H, 6.18; N, 10.40<br>実験値 C, 66.89; H, 6.18; N, 10.18   |
| 34  |                 | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 189-190°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.74; H, 6.11; N, 13.27<br>実験値 C, 63.74; H, 6.05; N, 13.11   |
| 35  |                 | 淡黄色無晶形固体<br>NMR δ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.20-1.39(2H,m),1.47(9H,s),1.67-1.90(3H,m),<br>2.03(2H,q,J=7.5Hz),2.65-2.83(2H,m),2.93(3H,s),4.00-4.26(2H,m),5<br>.23-5.55(2H,m),7.57(1H,d,J=3.5Hz),7.62-7.68(2H,m),8.00(1H,d,J=3.<br>5Hz),8.12-8.18(1H,m)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :1694<br>MS m/z:546(M <sup>+</sup> +1)      |
| 36  |                 | 淡黄色無晶形固体<br>NMR δ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.20-1.39(2H,m),1.47(9H,s),1.68-1.93(3H,m),<br>2.03(2H,q,J=7.5Hz),2.65-2.83(2H,m),2.90(3H,s),4.00-4.28(2H,m),5<br>.25-5.80(2H,m),7.20(1H,s),7.31(1H,s),7.61-7.69(2H,m),8.15-8.21(1<br>H,m),11.71(1H,brs)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :1694<br>MS m/z:529(M <sup>+</sup> +1)        |
| 37  |                 | 淡黄色無晶形固体<br>NMR δ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.20-1.36(2H,m),1.47(9H,s),1.54-1.84(3H,m),<br>2.03(2H,q,J=7.5Hz),2.62-2.81(2H,m),2.92(3H,s),3.97-4.30(2H,m),4<br>.90(2H,t,J=7.5Hz),6.66(1H,dd,J=3,2Hz),7.30(1H,dd,J=3,1Hz),7.60-7<br>.68(3H,m),8.06-8.11(1H,m)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :1694<br>MS m/z:529(M <sup>+</sup> +1) |
| 38  |                 | 淡黄色無晶形固体<br>NMR δ (CDCl <sub>3</sub> )ppm:1.15-1.31(2H,m),1.46(9H,s),1.52-1.72(3H,m),<br>1.97(2H,q,J=8Hz),2.60-2.78(2H,m),2.93(3H,s),3.98-4.23(2H,m),4.7<br>9(2H,t,J=8Hz),7.24(1H,dd,J=5,3.5Hz),7.57-7.67(4H,m),8.03-8.08(1<br>H,m)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :1692<br>MS m/z:545(M <sup>+</sup> +1)                       |

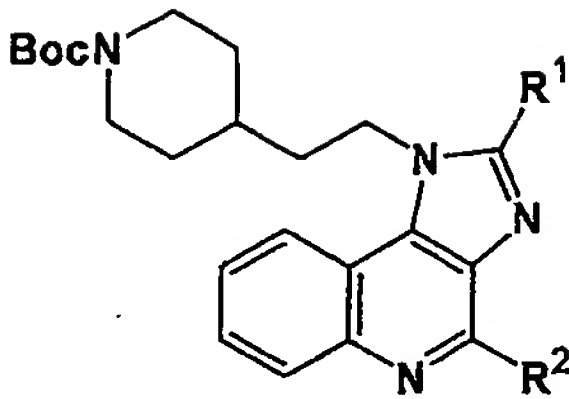



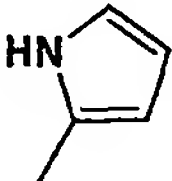

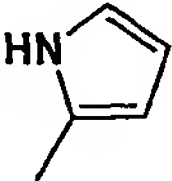
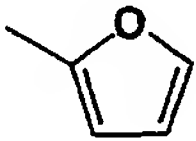
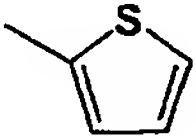


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> - | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|------------------|---|
| 39  | -Ph             |                  | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 204-205°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.99; H, 5.75; N, 13.33<br>実験値 C, 63.77; H, 5.68; N, 13.35  |
| 40  |                 |                  | 淡褐色結晶<br>NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )ppm:1.37(9H,s),2.32(4H,t,J=5Hz),2.90(2H,t,J=6.5Hz),3.17(4H,t,J=5Hz),5.02(2H,t,J=6.5Hz),6.34(1H,dd,J=6,2.5Hz),6.87(1H,brs),7.10(1H,brs),7.83(1H,t,J=8Hz),7.88(1H,t,J=8Hz),8.28(1H,d,J=8Hz),8.55(1H,d,J=8Hz),11.73(1H,brs)<br>IR ν (KBr)cm <sup>-1</sup> :3460,1690<br>MS m/z:513(M <sup>+</sup> -1) |
| 41  | -Ph             |                  | 無色板状晶(EtOH)<br>mp,189-190°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 63.87; H, 5.55; N, 10.64<br>実験値 C, 63.87; H, 5.50; N, 10.68   |
| 42  |                 |                  | 淡橙色針状晶(MeOH)<br>mp,219-220°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 60.57; H, 5.47; N, 13.58<br>実験値 C, 60.43; H, 5.34; N, 13.57  |
| 43  | -Ph             |                  | 淡黄褐色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 161-162°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 66.40; H, 5.96; N, 10.68<br>実験値 C, 66.51; H, 6.09; N, 10.70  |
| 44  |                 |                  | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 183.5-184.5°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.15; H, 5.89; N, 13.64<br>実験値 C, 63.00; H, 5.80; N, 13.56  |



| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> -   | 物性[塩](再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|--------------------|---|
| 45  |                 |                    | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 168.5–169.5°C<br>元素分析値 C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 58.74; H, 5.31; N, 13.17<br>実験値 C, 58.90; H, 5.32; N, 13.18                          |
| 46  | -Ph             |                    | 無色針状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 219–221°C<br>元素分析値 C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 67.62; H, 6.04; N, 10.18<br>実験値 C, 67.52; H, 6.16; N, 10.11                               |
| 47  |                 |                    | 淡橙色板状晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 158–160°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 64.02; H, 6.02; N, 12.87<br>実験値 C, 63.98; H, 5.94; N, 12.72         |
| 48  | -Ph             | BocHN-             | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 222.5–224°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 63.15; H, 5.08; N, 12.27<br>実験値 C, 63.16; H, 5.06; N, 12.26  |
| 49  |                 | BocHN-             | 無色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp, 166–169°C (分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 59.32; H, 4.98; N, 15.72<br>実験値 C, 59.44; H, 5.02; N, 15.42                           |
| 50  | -Ph             | Me <sub>2</sub> N- | 淡褐色結晶[フマル酸塩](EtOH)<br>mp, 205.5–207.5°C (分解)<br>元素分析値<br>C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·1/2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 62.44; H, 4.78; N, 12.66<br>実験値 C, 62.28; H, 4.97; N, 12.69 |
| 51  |                 | Me <sub>2</sub> N- | 淡褐色結晶[フマル酸塩](EtOH)<br>mp, 228–230°C (分解)<br>元素分析値<br>C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·1/2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub><br>理論値 C, 58.47; H, 4.67; N, 16.23<br>実験値 C, 58.31; H, 4.72; N, 16.14     |



| 実施例 | -R <sup>1</sup>   | -R <sup>2</sup>   | 物性(再結晶溶媒)   |
|-----|---|---|---|
| 52  | -Ph   |    | 淡褐色結晶(AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O)<br>mp,150-151°C<br>元素分析値 C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 74.97; H, 7.31; N, 11.28<br>実験値 C, 74.62; H, 7.25; N, 11.09 |
| 53  |   |   | 無色針状晶(AcOEt)<br>mp,196-197.5°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 71.72; H, 7.26; N, 14.42<br>実験値 C, 71.57; H, 7.27; N, 14.38                     |
| 54  | -Ph   | -Ph   | 無色針状晶(AcOEt)<br>mp,181-182°C<br>元素分析値 C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52<br>実験値 C, 76.49; H, 6.80; N, 10.50                       |
| 55  |  | -Ph   | 褐色結晶(EtOH)<br>mp,198.5-200°C<br>元素分析値 C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 73.05; H, 6.80; N, 13.31<br>実験値 C, 73.04; H, 6.71; N, 13.27  |
| 56  | -Ph   |  | 無色結晶(MeOH)<br>mp,214.5-216°C<br>元素分析値 C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub><br>理論値 C, 73.54; H, 6.56; N, 10.72<br>実験値 C, 73.43; H, 6.54; N, 10.66                       |
| 57  | -Ph   |  | 無色結晶(MeOH-AcOEt)<br>mp,221.5-222.5°C<br>元素分析値 C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S<br>理論値 C, 71.35; H, 6.36; N, 10.40<br>実験値 C, 71.21; H, 6.27; N, 10.34             |

## 実施例 5 8

4-〔2-(4-メルカプト-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-〔2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 1.00 g, チオ尿素 0.62 g 及びエタノール 20 ml の混合物を、エタノールを留去させながら 100℃で2時間加熱した。放冷後、反応混合物にトリエチルアミン 1.4 ml を加えて析出結晶を濾取し、水及びメタノールで順次洗浄して 0.75 g の淡褐色結晶を得た。次いで、酢酸エチルを溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 0.57 g の無色結晶を得た。酢酸エチルとメタノールの混液から再結晶して、融点 253~258℃ (分解) の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{28}H_{32}N_4O_2S \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 68.19; H, 6.64; N, 11.36

実験値 C, 68.34; H, 6.52; N, 11.37

## 実施例 5 9

4-〔2-(4-シアノ-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-1-イル)エチル〕-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

1-〔2-〔4-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジル〕エチル〕-2-フェニル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン 5-オキシド 0.37 g 及びシアノトリメチルシラン 0.13 ml のテトラヒドロフラン 7.4 ml 溶液に室温下、1, 8-ジアザビスクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン 0.26 ml のテトラヒドロフラン 2.6 ml 溶液を滴下し、2時間還流した。反応後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:1) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 0.24 g の無色結晶を得た。メタノールと2-プロパノールの混液から再結晶して、融点 215.5~217℃ の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{31}N_5O_2$

理論値 C, 72.33 ; H, 6.49 ; N, 14.54

実験値 C, 72.21 ; H, 6.42 ; N, 14.51

#### 実施例 60

1-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジル] エチル]-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-4-カルボン酸

4-[2-(4-シアノ-2-フェニル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル) エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.80 g, 10%水酸化ナトリウム水溶液 8ml 及びエタノール 16ml の混合物を、4時間還流した。反応混合物を放冷後、10%塩酸を滴下して中和し、10%クエン酸水溶液を加えて pH 3~4 に調整した後、溶媒を留去した。析出した結晶を水で洗浄して 0.72 g の無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点 201.5~204°C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{32}N_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 68.96 ; H, 6.49 ; N, 11.09

実験値 C, 69.03 ; H, 6.27 ; N, 11.03

#### 実施例 61

2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

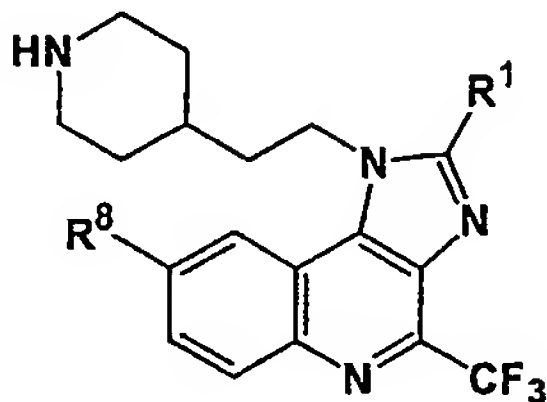
4-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル) エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.40 g の 1, 2-ジクロロエタン 3ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 1ml を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液中に加え、1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を脱水後、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.32 g の淡褐色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 172.5~173.5°C の淡褐色結晶を得た。

元素分析値  $C_{24}H_{23}F_3N_4$

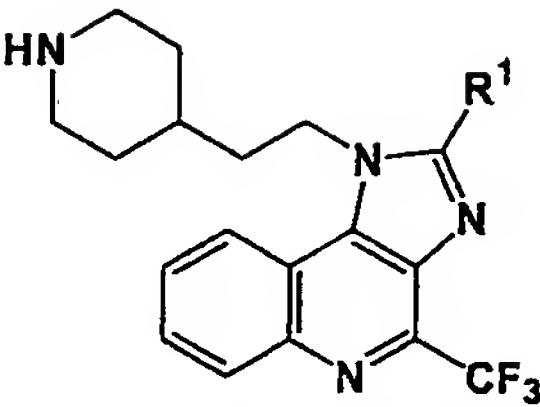
理論値 C, 67.91 ; H, 5.46 ; N, 13.20

実験値 C, 67.73 ; H, 5.42 ; N, 13.07

実施例 6 1 の方法に従って、実施例 6 2 ～ 1 1 8 の化合物を得た。

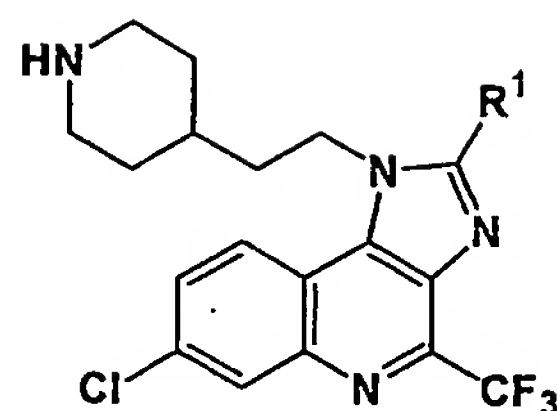


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>8</sup> | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|----------------|--|
| 62  |                 | H              | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH-AcOEt)<br>mp,198.5-200.5℃(分解)<br>元素分析値 $C_{24}H_{22}F_3IN_4 \cdot CF_3CO_2H$<br>理論値 C, 47.00; H, 3.49; N, 8.43<br>実験値 C, 46.74; H, 3.48; N, 8.43               |
| 63  |                 | Me             | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH-AcOEt)<br>mp,222.5-223.5℃(分解)<br>元素分析値 $C_{25}H_{24}F_3IN_4 \cdot CF_3CO_2H$<br>理論値 C, 47.80; H, 3.71; N, 8.26<br>実験値 C, 47.65; H, 3.73; N, 8.35               |
| 64  |                 | H              | 淡褐色結晶(MeOH)<br>mp,280-282.5℃(分解)<br>元素分析値 $C_{22}H_{22}F_3N_5$<br>理論値 C, 63.91; H, 5.36; N, 16.94<br>実験値 C, 63.72; H, 5.36; N, 17.03   |
| 65  |                 | H              | 褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (AcOEt)<br>mp,133.5-136.5℃(分解)<br>元素分析値<br>$C_{22}H_{21}F_3N_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$<br>理論値 C, 53.63; H, 4.31; N, 10.42<br>実験値 C, 53.51; H, 4.29; N, 10.39 |
| 66  |                 | H              | 淡褐色針状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp,237-239℃<br>元素分析値<br>$C_{22}H_{21}F_3N_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/4H_2O$<br>理論値 C, 52.50; H, 4.13; N, 10.20<br>実験値 C, 52.46; H, 4.19; N, 10.27        |

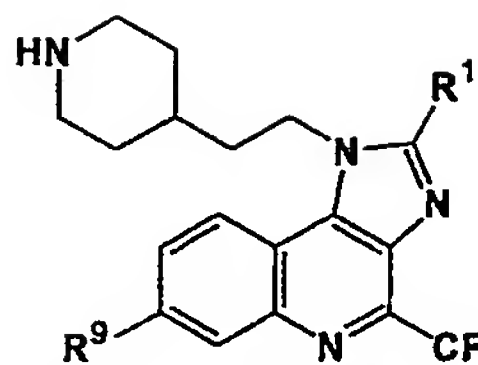


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | 物性[塩](再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|---|
| 67  |                 | 淡褐色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](2-PrOH)<br>mp,159-161°C<br>元素分析値<br>C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 53.33; H, 4.39; N, 9.95<br>実験値 C, 53.19; H, 4.28; N, 9.95   |
| 68  |                 | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp,208.5-211°C(分解)<br>C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 53.33; H, 4.39; N, 9.95<br>実験値 C, 53.30; H, 4.34; N, 10.03        |
| 69  |                 | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩]<br>(MeOH-2-PrOH)<br>mp,283-284°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 50.55; H, 4.43; N, 15.38<br>実験値 C, 50.43; H, 4.31; N, 15.41 |
| 70  |                 | 淡褐色針状晶(AcOEt)<br>mp,199-200°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S<br>理論値 C, 58.46; H, 4.67; N, 16.23<br>実験値 C, 58.28; H, 4.72; N, 16.05  |
| 71  |                 | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (AcOEt-EtOH)<br>mp,182.5-184°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 57.35; H, 5.55; N, 10.29<br>実験値 C, 57.18; H, 5.49; N, 10.33                    |

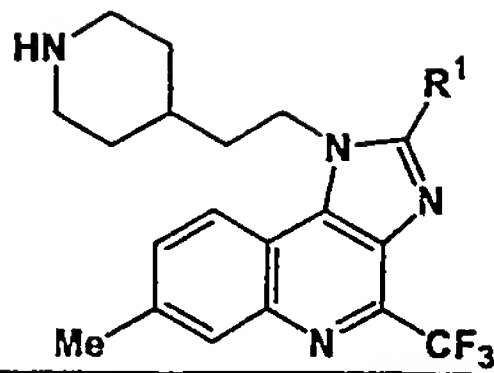


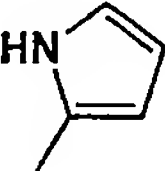
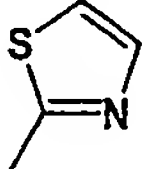
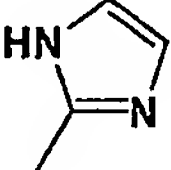
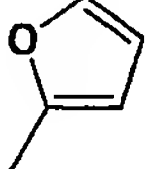
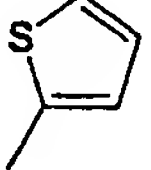
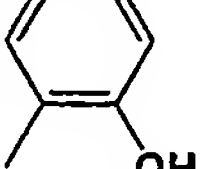


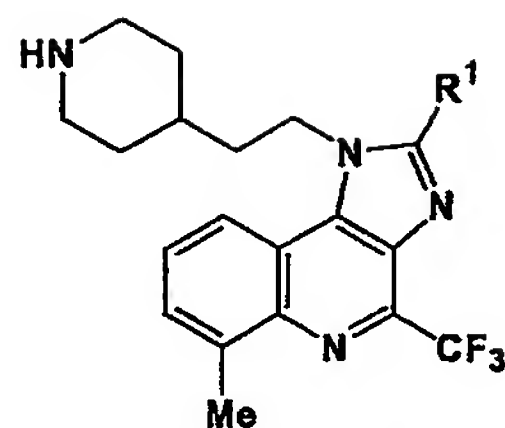
| 実施例 | -R¹ | 物性[塩](再結晶溶媒)  |
|-----|-----|---|
| 72  | -Ph | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 241–242.5°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 54.51; H, 4.05; N, 9.78<br>実験値 C, 54.53; H, 4.14; N, 9.93                          |
| 73  |     | 淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 244–246°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·3/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 50.10; H, 4.12; N, 12.17<br>実験値 C, 50.23; H, 4.07; N, 12.36     |
| 74  |     | 淡褐色結晶(MeOH)<br>mp, 232.5–234°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S<br>理論値 C, 54.13; H, 4.11; N, 15.03<br>実験値 C, 54.20; H, 4.24; N, 15.04   |
| 75  |     | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 290–295°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 49.08; H, 3.76; N, 14.93<br>実験値 C, 49.11; H, 3.80; N, 14.83                          |
| 76  |     | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH–AcOEt)<br>mp, 219–221°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 51.21; H, 3.76; N, 9.95<br>実験値 C, 51.17; H, 3.75; N, 10.04                    |
| 77  |     | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH–AcOEt)<br>mp, 217–219°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 49.03; H, 3.77; N, 9.53<br>実験値 C, 49.03; H, 3.71; N, 9.56 |
| 78  |     | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 246–248°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 53.15; H, 4.82; N, 9.92<br>実験値 C, 53.27; H, 4.83; N, 9.94                            |



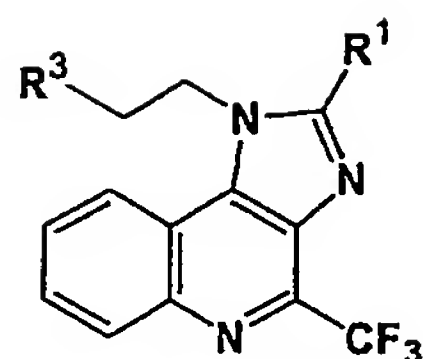
| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>9</sup> | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|----------------|--|
| 79  |                 | Cl             | 淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 236–237°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 53.94; H, 5.05; N, 9.68<br>実験値 C, 53.67; H, 5.05; N, 9.71                          |
| 80  | -Ph             | F              | 淡黄色板状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 240–242°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 56.12; H, 4.17; N, 10.07<br>実験値 C, 55.98; H, 4.25; N, 10.13                         |
| 81  |                 | F              | 淡灰色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 252–254°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 51.99; H, 4.18; N, 12.63<br>実験値 C, 51.92; H, 4.26; N, 12.74     |
| 82  |                 | F              | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 236–237°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 49.02; H, 3.58; N, 12.43<br>実験値 C, 48.72; H, 3.77; N, 12.36                        |
| 83  |                 | F              | 無色板状晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 249–250°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 48.94; H, 4.11; N, 14.89<br>実験値 C, 48.80; H, 4.17; N, 15.01         |
| 84  |                 | F              | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 239–241°C(分解)<br>元素分析値<br>C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 52.32; H, 3.93; N, 10.17<br>実験値 C, 52.26; H, 3.82; N, 10.26 |
| 85  |                 | F              | 淡黄色板状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 234–235°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 49.66; H, 3.99; N, 9.65<br>実験値 C, 49.71; H, 3.99; N, 9.67         |



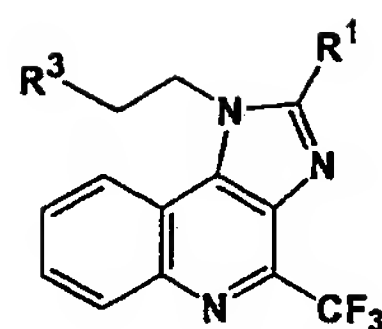
| 実施例 | -R <sup>1</sup>   | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|---|--|
| 86  | -Ph   | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 234-235°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 58.69; H, 4.74; N, 10.14<br>実験値 C, 58.44; H, 4.82; N, 10.01                         |
| 87  |   | 灰褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 280-284°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·3/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 54.10; H, 4.81; N, 12.62<br>実験値 C, 54.14; H, 4.66; N, 12.70    |
| 88  |  | 淡黄褐色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 239-241°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 51.11; H, 4.20; N, 12.42<br>実験値 C, 50.97; H, 4.01; N, 12.43 |
| 89  |  | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 303-305°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 51.43; H, 4.68; N, 14.99<br>実験値 C, 51.35; H, 4.39; N, 15.09      |
| 90  |  | 淡黄褐色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 232-234°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 53.57; H, 4.68; N, 10.00<br>実験値 C, 53.39; H, 4.65; N, 10.00    |
| 91  |  | 淡黄色板状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 236-238°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 52.91; H, 4.44; N, 9.87<br>実験値 C, 52.64; H, 4.27; N, 9.82    |
| 92  |  | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (2-PrOH-AcOEt)<br>mp, 161-162°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·5/4CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 55.32; H, 4.43; N, 9.38<br>実験値 C, 55.22; H, 4.28; N, 9.45                  |



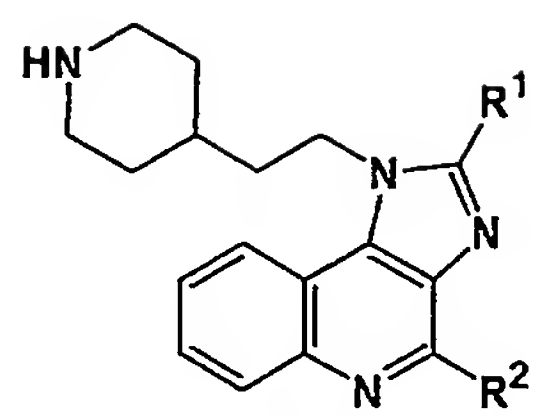
| 実施例 | -R <sup>1</sup> | 物性[塩](再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|---|
| 93  | -Ph             | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 218–219°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 58.69; H, 4.74; N, 10.14<br>実験値 C, 58.43; H, 4.82; N, 10.05                        |
| 94  |                 | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 233–234°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 54.54; H, 4.76; N, 12.72<br>実験値 C, 54.27; H, 4.79; N, 12.72    |
| 95  |                 | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 243–245°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 51.52; H, 4.14; N, 12.52<br>実験値 C, 51.61; H, 3.98; N, 12.70                     |
| 96  |                 | 無色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 306–308°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 52.70; H, 4.51; N, 15.36<br>実験値 C, 52.79; H, 4.33; N, 15.37   |
| 97  |                 | 淡褐色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 232–234°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 54.45; H, 4.57; N, 10.16<br>実験値 C, 54.57; H, 4.37; N, 10.24 |
| 98  |                 | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH)<br>mp, 227–229°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 53.33; H, 4.39; N, 9.95<br>実験値 C, 53.32; H, 4.27; N, 9.76   |


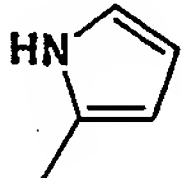

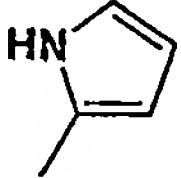
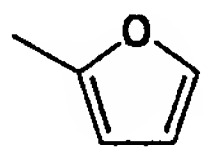
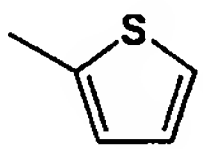


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> - | 物性[塩](再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|------------------|---|
| 99  | -Ph             |                  | 淡褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 187~188°C<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub><br>理論値 C, 64.93; H, 5.21; N, 16.46<br>実験値 C, 64.84; H, 5.26; N, 16.38  |
| 100 |                 |                  | 無色針状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp, 209~210.5°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 52.27; H, 4.20; N, 15.90<br>実験値 C, 52.00; H, 4.17; N, 15.98                            |
| 101 | -Ph             |                  | 無色針状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp, 224~228°C (分解)<br>元素分析値<br>C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 55.10; H, 4.16; N, 10.28<br>実験値 C, 54.84; H, 4.13; N, 10.34 |
| 102 |                 |                  | 淡黄色板状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp, 254~258°C (分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 52.18; H, 4.00; N, 13.23<br>実験値 C, 52.10; H, 4.16; N, 13.45                       |
| 103 | -Ph             |                  | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩]<br>(AcOEt-EtOH)<br>mp, 229.5~231.5°C (分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 57.99; H, 4.49; N, 10.40<br>実験値 C, 57.94; H, 4.42; N, 10.46             |
| 104 |                 |                  | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH)<br>mp, 238.5~240°C (分解)<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 54.65; H, 4.40; N, 13.28<br>実験値 C, 54.61; H, 4.25; N, 13.41                        |

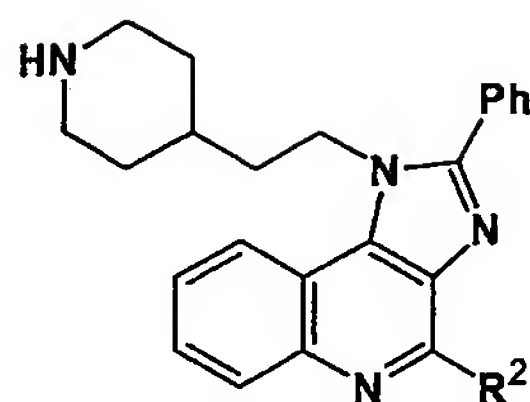


| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> -  | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|-----------------|-------------------|--|
| 105 |                 |                   | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH)<br>mp, 235.5–237.5°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 50.64; H, 3.88; N, 12.84<br>実験値 C, 50.53; H, 3.79; N, 12.90 |
| 106 | -Ph             |                   | 無色針状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp, 249–251°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 59.57; H, 4.64; N, 9.92<br>実験値 C, 59.27; H, 4.91; N, 9.99       |
| 107 |                 |                   | 淡黄色針状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH)<br>mp, 263–265°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H<br>理論値 C, 56.42; H, 4.55; N, 12.65<br>実験値 C, 56.22; H, 4.59; N, 12.62    |
| 108 | -Ph             | H <sub>2</sub> N- | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 174.5–175.5°C<br>元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub><br>理論値 C, 64.04; H, 4.24; N, 15.72<br>実験値 C, 63.89; H, 4.25; N, 15.67  |
| 109 |                 | H <sub>2</sub> N- | 淡褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 195.5–196.5°C<br>元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub><br>理論値 C, 59.13; H, 4.09; N, 20.28<br>実験値 C, 59.09; H, 4.14; N, 20.19   |



| 実施例 | -R <sup>1</sup>   | -R <sup>2</sup>   | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|---|---|--|
| 110 | -Ph   |    | 淡褐色結晶[フマル酸塩] (MeOH)<br>mp, 142.5–147°C (分解)<br>元素分析値<br>C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> ·1/2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ·3/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 71.85; H, 6.78; N, 11.97<br>実験値 C, 71.92; H, 6.61; N, 11.91 |
| 111 |  |  | 淡褐色針状晶(EtOH)<br>mp, 212–213.5°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 73.07; H, 7.15; N, 17.75<br>実験値 C, 73.17; H, 7.04; N, 17.59   |
| 112 | -Ph   | -Ph   | 無色針状晶(MeOH–EtOH)<br>mp, 209–211°C<br>元素分析値 C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub><br>理論値 C, 80.52; H, 6.52; N, 12.95<br>実験値 C, 80.26; H, 6.57; N, 12.92  |
| 113 |  | -Ph   | 淡褐色結晶(DMF–H <sub>2</sub> O)<br>mp, 268–270°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 75.32; H, 6.56; N, 16.27<br>実験値 C, 75.12; H, 6.43; N, 16.36  |
| 114 | -Ph   |  | 無色結晶(MeOH)<br>mp, 224.5–225.5°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O<br>理論値 C, 76.75; H, 6.20; N, 13.26<br>実験値 C, 76.76; H, 6.19; N, 13.22  |
| 115 | -Ph   |  | 無色結晶(MeOH–ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl)<br>mp, 210–212°C<br>元素分析値 C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S<br>理論値 C, 73.94; H, 5.98; N, 12.77<br>実験値 C, 73.91; H, 5.92; N, 12.67   |





| 実施例 | R <sup>2</sup>    | 物性[塩](再結晶溶媒)   |
|-----|-------------------|--|
| 116 | SH                | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH-DMF)<br>mp, 251-255°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> S·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 59.22; H, 5.07; N, 11.05<br>実験値 C, 59.07; H, 5.05; N, 11.29       |
| 117 | CN                | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH-2-PrOH)<br>mp, 245-251°C(分解)<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 62.46; H, 4.94; N, 14.01<br>実験値 C, 62.63; H, 4.88; N, 14.22     |
| 118 | CO <sub>2</sub> H | 無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH)<br>mp, 212-215°C<br>元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H·1/4H <sub>2</sub> O<br>理論値 C, 60.17; H, 4.95; N, 10.80<br>実験値 C, 59.98; H, 5.14; N, 11.03 |

## 実施例 119

N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド

1-(2-アミノエチル)-2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 0.50 g のピリジン 3 ml 溶液に、無水酢酸 0.28 ml を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%塩酸で pH 4 に調整後、析出結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して 0.45 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 217~218°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O

理論値 C, 63.31; H, 4.30; N, 14.06

実験値 C, 63.46; H, 4.32; N, 14.10

## 実施例 1 2 0

N- [2- (2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン-1-イル) エチル] メタンスルホンアミド

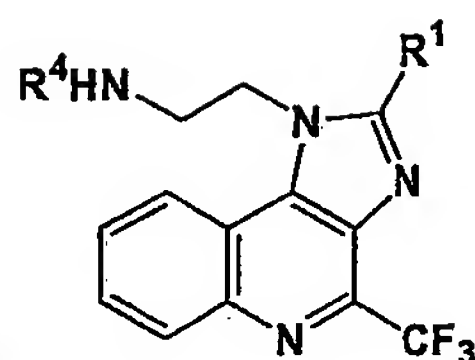
1- (2-アミノエチル) -2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン 0. 50 g 及びトリエチルアミン 0. 2ml のテトラヒドロフラン 5ml 溶液に、塩化メタンスルホン 0. 11ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して 0. 49 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 224. 5 ~ 225 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2S$

理論値 C, 55. 29 ; H, 3. 94 ; N, 12. 90

実験値 C, 55. 30 ; H, 3. 94 ; N, 12. 70

実施例 1 2 0 の方法に従って、実施例 1 2 1 ~ 1 2 5 の化合物を得た。



| 実施例 | -R <sup>1</sup> | R <sup>4</sup>       | 物性(再結晶溶媒)  |
|-----|-----------------|----------------------|--|
| 121 | -Ph             | PhCO                 | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 256-256.5°C<br>元素分析値 C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O<br>理論値 C, 67.82; H, 4.16; N, 12.17<br>実験値 C, 67.86; H, 4.19; N, 12.18                |
| 122 | -Ph             | EtO <sub>2</sub> C   | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 232.5-233.5°C<br>元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>理論値 C, 61.68; H, 4.47; N, 13.08<br>実験値 C, 61.74; H, 4.53; N, 13.04 |
| 123 | -Ph             |                      | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 227.5-228.5°C<br>元素分析値 C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O<br>理論値 C, 65.07; H, 3.93; N, 15.18<br>実験値 C, 65.05; H, 4.01; N, 15.13              |
| 124 | -Ph             | ClCH <sub>2</sub> CO | 無色結晶(AcOEt)<br>mp, 230.5-231.5°C<br>元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O<br>理論値 C, 58.27; H, 3.73; N, 12.94<br>実験値 C, 58.23; H, 3.78; N, 12.89            |
| 125 |                 | ClCH <sub>2</sub> CO | 淡褐色結晶(AcOEt)<br>mp, 234-235°C<br>元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O<br>理論値 C, 54.10; H, 3.58; N, 16.60<br>実験値 C, 54.15; H, 3.61; N, 16.63               |

### 実施例 1 2 6

2-メチルアミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド

2-クロロ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド0.30gに40%メチルアミンメタノール溶液6mlを加えて、室温で4時間攪拌し

た。反応後溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して0.25 gの淡褐色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点217.5～219.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{19}F_3N_6O$

理論値 C, 57.69; H, 4.60; N, 20.18

実験値 C, 57.67; H, 4.50; N, 20.15

実施例126の方法に従って、実施例127～129の化合物を得た。

#### 実施例127

2-メチルアミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド

性状 無色結晶

再結晶溶媒 酢酸エチル

融点 208～209℃

元素分析値  $C_{22}H_{20}F_3N_5O$

理論値 C, 61.82; H, 4.72; N, 16.39

実験値 C, 61.60; H, 4.76; N, 16.17

#### 実施例128

2-ジメチルアミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド・フマル酸塩

性状 無色結晶

再結晶溶媒 メタノール

融点 207.5～208℃

元素分析値  $C_{23}H_{22}F_3N_5O \cdot 3/2 C_4H_4O_4$

理論値 C, 56.58; H, 4.58; N, 11.38

実験値 C, 56.52; H, 4.70; N, 11.57

#### 実施例 129

2-ジメチルアミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド・フマル酸塩

性状 淡褐色結晶

再結晶溶媒 メタノール

融点 219~222°C (分解)

元素分析値  $C_{21}H_{21}F_3N_6O \cdot 1/2 C_4H_4O_4$

理論値 C, 56.55; H, 4.75; N, 17.21

実験値 C, 56.58; H, 4.80; N, 17.18

#### 実施例 130

2-アミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド

(1) N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-2-フタルイミドアセトアミド

2-クロロ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド 0.40 g 及びフタルイミドカリウム 0.17 g の N,N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液を、60°C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて析出結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、酢酸エチル-n-ヘプタン (2:1) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.37 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融

点 2 3 3 ~ 2 3 3. 5 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{20}F_3N_5O_3$

理論値 C, 64.09 ; H, 3.71 ; N, 12.89

実験値 C, 64.04 ; H, 3.93 ; N, 12.92

(2) 2-アミノ-N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]アセトアミド

N-[2-(2-フェニル-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]-2-フタルイミドアセトアミド 0.30 g 及び 90% 含水ヒドラジン 0.03 ml のエタノール 3 ml 溶液を、6 時間還流した。反応後溶媒を留去し、残渣に水を加え、炭酸カリウムで pH 9 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水後溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.19 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 188 ~ 189 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{18}F_3N_5O$

理論値 C, 61.01 ; H, 4.39 ; N, 16.94

実験値 C, 60.96 ; H, 4.36 ; N, 16.94

実施例 130 の方法に従って、実施例 131 の化合物を得た。

#### 実施例 131

2-アミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド・フマル酸塩

(1) 2-フタルイミド-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド

性状 淡褐色結晶

再結晶溶媒 酢酸エチル

融点 278.5～280.5℃ (分解)

元素分析値  $C_{27}H_{19}F_3N_6O_3$

理論値 C, 60.90 ; H, 3.60 ; N, 15.78

実験値 C, 60.76 ; H, 3.74 ; N, 15.71

(2) 2-アミノ-N-[2-[2-(2-ピロリル)-4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]アセトアミド・フマル酸塩

性状 淡褐色結晶

再結晶溶媒 メタノール

融点 176～177℃ (分解)

元素分析値  $C_{19}H_{17}F_3N_6O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$

理論値 C, 52.82 ; H, 4.14 ; N, 16.07

実験値 C, 52.71 ; H, 4.21 ; N, 16.31

以下、本発明化合物の優れた効果の一例として、ヒト細胞におけるTNF- $\alpha$ の産生阻害作用及びIL-1 $\beta$ の産生阻害作用の各試験結果を示す。

#### 1. 培養用の血液細胞の調製

健康な成人志願者に静脈穿刺して、ノボ・ヘパリン注 1000 (ノボ・ノルディスク社製) を170 $\mu$ l含有するプラスチック試験管中へ全血を約50ml採取した。これから末梢血単核細胞 (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell) をLeucoPREP™ (Becton Dickinson 社製) 細胞分離管によって調製し、2mM L-グルタミン (Life Technologies 社製)、2.5 U/ml ペニシリン-2.5 $\mu$ g/ml ストレプトマイシン溶液 (Life Technologies 社製) を含有し、10%牛胎児



血清 (Intergen Company 社製) を添加した RPMI-1640 培地 (日水製薬株式会社製) 中で、細胞密度  $1 \times 10^6$  個/ml となるように培養した。

## 2. 被験化合物の調製

被験化合物は滅菌超純水やジメチルスルホキシドあるいは 0.1 M 塩酸で可能な限り 20  $\mu$ M となるよう溶解してから生理食塩水で系列希釈して用いた。

## 3. 細胞の薬物処置

予め 10  $\mu$ l の被験化合物を添加した 96 穴 (平底) Micro Test III™ tissue culture plate (Becton Dickinson 社製) 細胞培養用プレートに、先に調製した培地中の PBMC 180  $\mu$ l を添加した。その 30 分後更に、20  $\mu$ g/ml のリポポリサッカライド (LPS) 10  $\mu$ l を添加し、プレートにプラスチック製の蓋をして、5%二酸化炭素雰囲気において 37°C で 16 時間インキュベートした。

## 4. ヒト TNF- $\alpha$ とヒト IL-1 $\beta$ の定量

サンドイッチ法によるエンザイムイムノアッセイ法を構築して培養上清中のヒト TNF- $\alpha$  とヒト IL-1 $\beta$  を定量した。96 穴のマイクロタイタープレートに希釈した抗サイトカイン抗体 (捕捉抗体、又は、一次抗体) を入れ、コーティングとした。ウェルの洗浄後、培養上清を適宜希釈してウェルに入れインキュベーションした。その後、サイトカインに対する検出抗体 (又は、二次抗体)、検出抗体に対する HRP (西洋わさびペルオキシターゼ; horseradish peroxidase) 抱合抗体 (又は、三次抗体) を洗浄工程を挟みながら順次入れた。最終洗浄後、各ウェルにテトラメチルベンジジン溶液 (DAKO 社製) を入れ発色反応を開始した。0.5 M 硫酸で発色反応を停止した後、各ウェルの 450 nm での吸光度を M-Vmax™ マイクロプレートリーダー (Molecular Devices 社製) で測定した。サイトカインの濃度は定量ソフトウェア Softmax™ (Molecular Devices 社製) で組換えサイトカインを標準品として使った検量線と比較して決定した。ヒト TNF- $\alpha$  の

定量にはモノクローナルマウス抗ヒトTNF- $\alpha$  (ENDOGEN 社製)、ポリクローナルウサギ抗ヒトTNF- $\alpha$  (Pharma Biotechnologie Hannover 社製)、ペルオキシダーゼ抱合ロバ抗ウサギIgG (Jackson ImmunoRes. Labs 社製)、組換えヒトTNF- $\alpha$  (INTERGEN 社製)をそれぞれ、捕捉、検出、HRP抱合抗体及び検量線用の標準品に用いた。ヒトIL-1 $\beta$ の定量にはモノクローナル抗ヒトIL-1 $\beta$  (Cistron 社製)、ポリクローナルヒツジ抗ヒトIL-1 $\beta$  (Biogenesis 社製)、HRP抱合ロバ抗ヤギIgG (Chemicon International 社製)、組換えヒトIL-1 $\beta$  (R&D Systems 社製)をそれぞれ、捕捉、検出、HRP抱合抗体及び検量線用の標準品に用いた。

TNF- $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ いずれの場合も各被験化合物の活性は、次式に基づき、サイトカインの誘導抑制率として百分率で表した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{薬物処置時サイトカイン}}{\text{溶媒処置時サイトカイン}} \right) \times 100$$

結果を表32及び表33に示す。

表32：ヒト細胞におけるTNF- $\alpha$ の産生阻害作用

| 被験化合物   | 投与濃度( $\mu$ mol/L) |      |      |     |     |
|---------|--------------------|------|------|-----|-----|
|         | 0.01               | 0.03 | 0.10 | 0.3 | 1.0 |
| 実施例 102 | 96                 | 84   | 25   | 23  | 27  |

表33：ヒト細胞におけるIL-1 $\beta$ の産生阻害作用

| 被験化合物   | 投与濃度( $\mu$ mol/L) |      |      |     |     |
|---------|--------------------|------|------|-----|-----|
|         | 0.01               | 0.03 | 0.10 | 0.3 | 1.0 |
| 実施例 102 | 81                 | 67   | 48   | 0   | 0   |

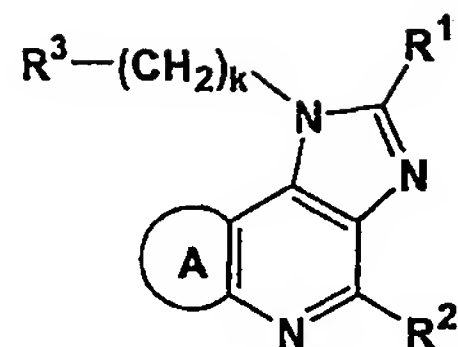
これらの結果から、本発明化合物は優れたTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ の産生阻害作用を有することが明らかである。

産業上の利用可能性

本発明化合物は優れたTNFやIL-1の産生阻害作用を有し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

## 請求の範囲

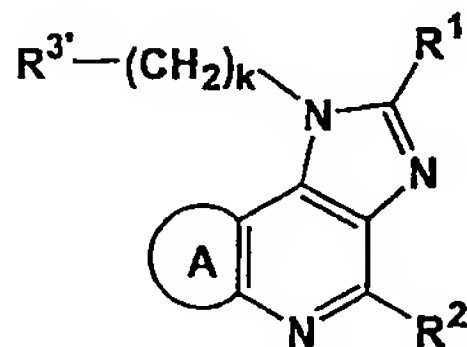
## 1. 次の一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ は水素原子，置換基を有してもよいアルキル基，置換基を有してもよいシクロアルキル基，又は置換基を有してもよいアリール基を表し、 $R^2$ は置換基を有してもよいシクロアルキル基，置換基を有してもよいアルキル基，置換基を有してもよいアリール基，シアノ基，メルカプト基，カルボキシ基，又はカルバモイル基を表し、A環は置換基を有してもよい同素環又は複素環を表し、 $R^3$ は置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、 $k$ は0～3の整数を表す。ただし、 $R^3$ が置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基であり、かつ $R^2$ が置換基を有していないアルキル基である場合を除く。)

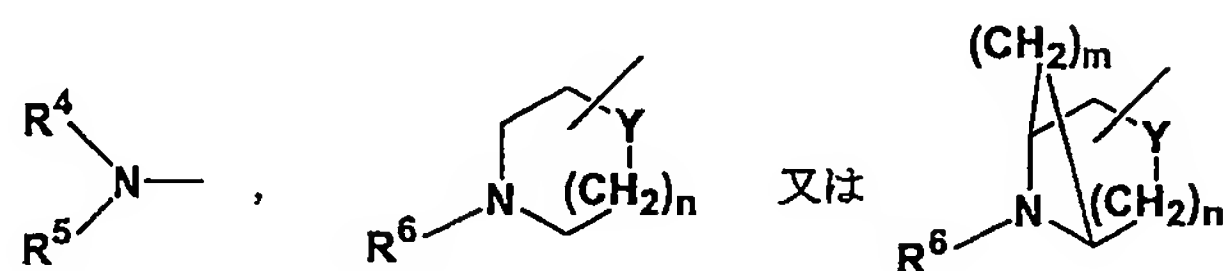
で示される1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩。

## 2. 次の一般式 (II) :

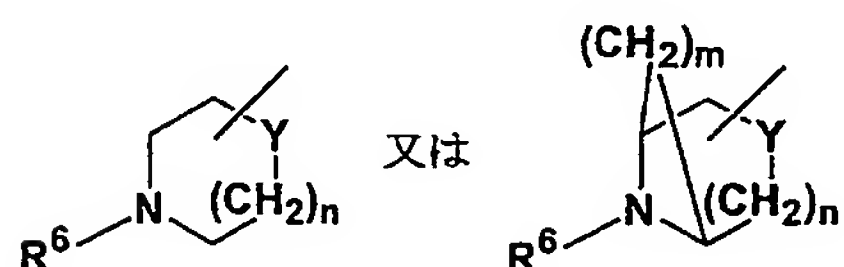


(式中、 $R^1$ は水素原子，置換基を有してもよいアルキル基，置換基を有してもよいシクロアルキル基又は置換基を有してもよいアリール基を表し、 $R^2$ は置換基を有してもよいシクロアルキル基，置換基を有してもよいアルキル基，置換基を有

してもよいアリール基, シアノ基, メルカプト基, カルボキシ基, 又はカルバモイル基を表し、A環は置換基を有してもよい同素環又は複素環を表し、kは0～3の整数を表し、 $R^{3'}$  は次の一般式 (III) :



で示される基を表し、 $R^4$ ,  $R^5$ , 及び $R^6$ は同一もしくは異なって、水素原子, 置換基を有してもよいアルキル基, 置換基を有してもよいベンジル基, トリフェニルメチル基, 置換基を有してもよいアシル基, 置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基, 置換基を有してもよいベンジルオキシカルボニル基, 置換基を有してもよいチオカルバモイル基, 置換基を有してもよいアルカンスルホニル基, 置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基又は置換基を有してもよいアミジノ基を表し、Yは酸素原子, 硫黄原子, 窒素原子,  $CH_2$ ,  $CH$ ,  $NH$ で示される基又は単結合を表し、m及びnは同一もしくは異なって0～2の整数を表す。ただし、 $R^{3'}$  が次の一般式 (IV) :



で示される基を表す場合、 $R^2$ は置換基を有していないアルキル基を除く。)

で示される1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩。

3. A環が置換基を有してもよいベンゼン環又は置換基を有してもよいチオフェン環である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。

4.  $R^2$ がトリフルオロメチル基である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

5. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。
6. サイトカイン介在性疾患の予防及び／又は治療のための請求の範囲第5項に記載の医薬。
7. サイトカインが腫瘍壊死因子 (TNF) 又はインターロイキン-1 (IL-1) である請求の範囲第6項に記載の医薬。
8. 請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含むサイトカイン産生抑制剤。
9. サイトカイン介在性疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。
10. 請求の範囲第5項ないし第7項のいずれか1項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00816

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, A61P3/10, 11/06, 17/00, 25/00, 29/00, 31/04, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | WO, 00/09506, A1 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.),<br>24 February, 2000 (24.02.00)<br>& AU, 5197499, A & JP, 2000-119271, A  | 1-8, 10               |
| A         | WO, 92/15581, A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY),<br>17 September, 1992 (17.09.92)<br>& US, 5175296, A & CA, 2104781, A<br>& KR, 226184, B & JP, 11-269177, A<br>& AU, 657958, B & HU, 66968, A | 1-8, 10               |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 April, 2001 (24.04.01)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00816

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The invention as set forth in claim 9 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-8,10  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
(See extra sheet.)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00816

## Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The technical features of the inventions as set forth in claims 1 to 8 and 10 reside in the compounds represented by the general formula (I) per se or use of these compounds as drugs.

Concerning the ring A in the general formula (I), it is stated in claim 1 "represents an optionally substituted homocycle or heterocycle".

Although the expression "represents an optionally substituted homocycle or heterocycle" seemingly involves cyclic factors over an extremely broad scope, no compounds but those wherein the ring A is a benzene ring are disclosed in practice, in a state substantially supported by production examples and the like, in the description.

Therefore, the above-described claims and the description fail to satisfy the definite requirements to such an extent as enabling any meaningful international search.

In this report, compounds wherein the ring A is an optionally substituted benzene ring have been examined by taking the contents of the description into consideration.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, A61P3/10, 11/06, 17/00, 25/00, 29/00, 31/04, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | WO, 00/09506, A1 (北陸製薬株式会社) 24. 2月.<br>2000 (24. 02. 00) & AU, 5197499, A<br>& JP, 2000-119271, A  | 1-8, 10          |
| A               | WO, 92/15581, A1 (MINNESOTA<br>MINING AND MANUFACTURING<br>COMPANY) 17. 9月. 1992 (17. 09. 92) &<br>US, 5175296, A & CA, 2104781, A &<br>KR, 226184, B & JP, 11-269177, A &<br>AU, 657958, B & HU, 66968, A | 1-8, 10          |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4P

7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲9に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-8, 10 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
(特別ページを参照のこと)
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-8, 10に係る発明は、いずれも、一般式 (I) で表される化合物自体又は当該化合物を医薬として用いることを技術的特徴とするものである。

そして、一般式 (I) における A 環について、請求の範囲 1 では、「置換基を有してもよい同素環又は複素環を表し」と記載されている。

しかし、「置換基を有してもよい同素環又は複素環を表し」という表現は、極めて広範な環要素を包含し得る表現であると考えられるにもかかわらず、明細書においては、製造例などの裏付けのある実質的開示がなされている化合物は、A 環がベンゼン環の場合についてのもののみである。

したがって、上記請求の範囲及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしているものではない。

本報告においては、明細書の記載内容に照らし、A 環が置換基を有してもよいベンゼン環である場合のものについて調査を行った。